

Aus dem Institut für Community Medicine
(Direktor: Prof. Dr. med. W. Hoffmann, MPH)

der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Einfluss von Quarz, Radon bzw. Arsen auf die Verteilung
der führenden Lungentumortypen in Fällen mit
ausschließlicher Lungenlymphknotensilikose bzw.
Lungensilikose unter deutschen Uranbergarbeitern**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der
Universitätsmedizin
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald
2018

vorgelegt von
Stefan Mielke
geb. am 09.09.1990
in Zschopau

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. Max P. Baur
1. Gutachter:	Prof. Dr. med. Wolfgang Hoffmann, MPH
2. Gutachter:	Prof. Dr. med. Andreas Seidler, MPH
Ort, Raum:	Hörsaal des Instituts der Pathologie, Universitätsmedizin Greifswald
Tag der Disputation:	Freitag, den 24. August 2018 - 13:30 Uhr



Für Opa Günter,
Uropa Werner und Onkel Martin

*un all die annern gutn Leit, die in den Diefn des Arzgebirgs
ihr Gesundhät dr Such noch dan Barchschätztn opfertn.*

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AC	–	adenocarcinoma of the lung (Adenokarzinom der Lunge)
AIC	–	Akaike Information Criterion
ANCA	–	anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies
BAuA	–	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
COPD	–	chronic obstructive pulmonary disease
DDR	–	Deutsche Demokratische Republik
DKFZ	–	Deutsches Krebsforschungszentrum
HIV	–	human immunodeficiency virus
HVBG	-	Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften
IARC	–	International Agency for Research on Cancer (Internationale Agentur für Krebsforschung, Teil der WHO)
ICD-9	–	International Classification of Diseases, Ninth Revision
IL-1 β	–	Interleukin 1 beta
INF- β	–	Interferon beta
JEM	–	Job-Exposure-Matrix
LNOS	–	cases with lymph node-only silicosis (Arbeiter mit Silikose der Lungenlymphknoten und ohne Silikose der Lunge, Lymphknotensilikotiker)
LS	–	cases with lung silicosis and lymph node silicosis (Arbeiter mit Silikose der Lungenlymphknoten und der Lunge, Silikotiker)
NSCLC	–	non-small cell lung carcinoma (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OR	–	Odds Ratio
ROS	–	reactive oxygen species (reaktive Sauerstoffgruppen)

SCLC	–	small cell lung carcinoma (Kleinzelliges Karzinom der Lunge)
SDAG	–	sowjetisch-deutsche Aktiengesellschaft
SqLC	–	squamous cell lung carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Lunge)
TGF- β 1	–	transforming growth factor beta 1
TNF- α	–	Tumornekrosefaktor alpha
WHO	–	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WL	–	working level; Aktivitätskonzentration von kurzlebigen, radioaktiven Zerfallsprodukten von Radon in einem Liter reiner Luft mit dem Potenzial zur Freisetzung von $2,08 \times 10^{-8}$ Joule Alphastrahlung ($\approx 1,3 \times 10^5$ MeV)
WLM	–	working level months; $1 \text{ WLM} = 1 \text{ WL} \times 170 \text{ Stunden}$
WOS	–	cases without silicosis in the lung or its lymph nodes (Arbeiter ohne Silikose der Lungenlymphknoten oder der Lunge, Nichtsilikotiker)

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
1. Einleitung.....	2
1.1 Silikose	2
1.2 Lungentumore	4
1.3 SDAG Wismut	6
1.4 Fragestellung.....	7
2. Material und Methoden	8
2.1 Sektionsarchiv Stollberg	8
2.2 Aspekte der Studienpopulation.....	8
2.3 Sektionsprotokolle und Referenzpathologie	9
2.4 Expositionsdaten	11
2.5 Eigenschaften der Studienpopulation.....	12
2.6 Die multinominale logistische Regression	12
3. Ergebnisse.....	18
3.1 Aspekte der Studienpopulation.....	18
3.2 Die Quarz-Exposition	20
3.3 Die Radon-Exposition.....	26
3.4 Die Arsen-Exposition	32
4. Diskussion	39
5. Literaturverzeichnis.....	45
6. Abbildungsverzeichnis	56
7. Wissenschaftliche Arbeit.....	57
8. Eidesstattliche Erklärung	71
9. Lebenslauf	72
10. Danksagung	73
11. Anhang	74

Zusammenfassung

Fragestellung

Quarzstäube sind ein Lungenkarzinogen. Dieses Siliziumdioxid wirkt nach inhalativer Aufnahme als inflammatorischer Schlüsselreiz zur Unterhaltung einer chronischen Entzündung. Diese betrifft typischerweise zunächst die pulmonalen Lymphknoten und später die Lunge selbst. Bislang war unbekannt, ob es bei Lungentumoren und gleichzeitig vorliegender Silikose der Lungenlymphknoten Unterschiede bezüglich des histologisch führenden Typs im Vergleich zu anderen Stadien der Silikose gibt. Ebenso war der mögliche Zusammenhang auch für andere, häufige Lungenkarzinogene des Uranbergbaus wie Radon oder Arsen noch nicht untersucht worden.

Methodik

Es wurden Daten von 2.524 Uranbergarbeitern aus dem Sektionsarchiv der SDAG Wismut in Stollberg sowie deren Expositionsdaten verwendet. Referenzpathologisch erfolgte die Einteilung in drei Silikosestadien (keine Silikose, ausschließlich Lungenlymphknotensilikose, Lungengewebs- und Lungenlymphknotensilikose) sowie die Zuordnung zu einem der drei führenden Lungentumorentitäten (Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, kleinzelliges Karzinom). Unter Berücksichtigung der kumulativen Quarzexposition auf der Grundlage einer Job-Exposure-Matrix wurde die Auftretenswahrscheinlichkeit der Lungentumortypen für jedes Silikosestadium durch ein multinominales Regressionsmodell geschätzt. Gleiches erfolgte für die kumulativen Expositionen gegenüber den relevanten weiteren Karzinogenen Radon und Arsen.

Ergebnisse

Insgesamt waren die Wahrscheinlichkeiten der histologischen Lungentumortypen unter Uranbergarbeitern mit ausschließlicher Lymphknotensilikose den Wahrscheinlichkeiten mit Lungen- und Lymphknotensilikose ähnlicher als den Wahrscheinlichkeiten ohne Silikose. Dies wurde auch für Radon und Arsen bestätigt.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse stützen die Hypothese, dass die Karzinogenese sowohl durch Quarz als auch durch Radon und Arsen in Lymphknotensilikotikern ähnlicher der Karzinogenese in Lungensilikotikern ist, als deren bei Nichtsilikotikern.

1. Einleitung

1.1 Silikose

Bei der Silikose handelt es sich um eine Lungenerkrankung, welche durch Ablagerung von feinem, kristallinem Quarzstaub verursacht wird. Insbesondere Bergarbeiter, die unter Tage Trockenbohrungen zum Streckenvortrieb durchführen (sog. Hauer), gelten als gefährdet. Entsprechend ist die Silikose als Berufskrankheit so alt wie der Bergbau selbst und geht damit bis ins Altertum zurück. In der Neuzeit haben Arbeitsschutzvorschriften wie Atemmasken und technischer Fortschritt wie Nassbohrungen und angemessene Bewetterung zu einer signifikanten Verbesserung der Arbeitsverhältnisse und damit zur Abnahme der Inzidenz der beruflich bedingten Silikose geführt.

Als ursächlich für silikotische Lungenveränderungen zeigten sich feine, inhalativ aufgenommene Quarzstäube. Grundsätzlich sind amorphe von kristallinen Quarzstäuben abzugrenzen. Während amorphe Silikate zumindest im Tiermodell keinen pathogenen Effekt zeigten¹, gelten kristalline Silikate als ursächlich für die führenden Pathologien. Die *International Agency for Research on Cancer* (IARC), eine Institution der WHO, hat deshalb kristalline Quarzstäube als karzinogen eingestuft.²

Es wird vermutet, dass bis zu einer aktuell noch unbekannten Expositionsschwelle die Selbstreinigungsfunktion des Lungengewebes die Staubpartikel entfernen kann, ohne dass es zu histopathologischen Veränderungen kommt.³ Weiterhin wird angenommen, dass sich oberhalb dieser Schwelle Staubpartikel zunächst in den Lymphknoten ablagern und hier eine Lymphknotensilikose verursachen. Bei weiterer Exposition akkumulieren kristalline Quarzpartikel auch im Lungengewebe und verursachen hier eine Lungensilikose.³⁻⁶ Arbeitsmedizinische Beobachtungsstudien unterstützen derweil die These, dass einer Lungensilikose eine Lymphknotensilikose vorausgeht.⁷⁻

¹¹ Eine Silikose führt zu einer Fibrosierung des Lungenparenchyms und damit zu einer restriktiven Ventilationsstörung. Klinisch äußert sich dies durch eine Verringerung der Vital- sowie der Totalkapazität, also eine Verringerung des bewegbaren Volumens pro Atemzug. Abseits der damit verbundenen Dyspnoe-Symptomatik prädestiniert eine Silikose zudem zu Infektionen wie beispielsweise einer Lungentuberkulose.^{12,13}

Als histopathologisches Äquivalent eines Abscheidungsprozesses können Granulome im Sinne einer hyalinen Knotenbildung entstehen, die im morphologischen Aufbau insbesondere nach größerer Quarzexposition zum Teil eierschalenartig imponieren können. Allgemein sind unförmige Verkalkungen häufiger.¹⁴ Makropathologisch sind

diese in den Lungenhili sowohl im Präparat als auch bildgebend z.B. im Röntgenthorax sichtbar. Die radiologische Diagnose erfolgt nach dem Vergleich mit Standardbildern des International Labour Office.¹⁵ Dennoch sind andere Erkrankungen wie eine Tuberkulose oder Sarkoidose differentialdiagnostisch abzugrenzen, was insbesondere durch eine CT-gestützte Bildgebung möglich ist.^{16,17} Schließlich sind auch sekundäre Erkrankungen auf dem Boden einer Silikose wie z.B. eine COPD oder eine pulmonale Hypertonie sowie insbesondere Lungentumoren möglich.^{18,19}

Auf molekularer Ebene beruht der pathogene Effekt des Quarzstaubes auf seiner anorganischen Molekularstruktur und der damit verbundenen Unfähigkeit des Immunsystems zum abschließenden Abbau. Es werden zwei führende Wege zur inflammatorischen Wirkung unterschieden. Zunächst verursacht der Quarzkontakt eine Entzündungsreaktion, die durch alveoläre Makrophagen vermittelt wird.^{20,21} Quarzpartikel werden dabei bis zu einer gewissen Dosis durch antiinflammatorisch reagierende M2-Makrophagen phagozytiert. Dieses präklinische Stadium wird durch die mehrjährige Latenzzeit bis zur klinischen Nachweisbarkeit von silikotischen Veränderungen charakterisiert. Wird die Aufnahmefähigkeit der M2-Makrophagen durch eine weiterbestehende Exposition überschritten, kommt es ab einer gewissen kumulativen Dosis zu frei vorliegenden Quarzpartikeln im Interstitium. Diese freien Partikel aktivieren proinflammatorische M1-Makrophagen, die proinflammatorische Zytokine ausschütten und weiterhin die Bildung von Granulomen zur Abscheidung der Quarzpartikel initiieren.²² Histopathologisch zeigen sich diese Granulome typischerweise zunächst in den Lymphknoten der Lunge, bevor das Lungenparenchym selbst betroffen ist.³ Unklar ist hierbei, ob inhalierte Quarzpartikel vornehmlich in freiem Zustand oder phagozytiert innerhalb von Makrophagen in die Lymphbahnen und damit in die Lymphknoten gelangen. Außerdem führt die quarzbedingte Affektion der M2-Makrophagen zu einem gestörten Abbau von bakteriellen Endotoxinen, deren erhöhte Konzentrationen M1-Makrophagen und dendritische Zellen ihrerseits zur Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) und Interferon beta (INF- β) anregt. INF- β erhöht dabei seinerseits die Ausschüttung von TNF- α . Diese Zytokine, angeführt durch TNF- α , vermitteln eine chronische Entzündung sowie eine Fibrose des Lungengewebes.^{22,23} Die nicht weiter differenzierte Vorstellung von M1-/M2-Makrophagen ist allerdings aktuell umstritten. Vielmehr scheint diese Einteilung das vereinfachende Ergebnis von komplexen Zellinteraktionen.²⁴ Insgesamt werden vier verschiedene Pathomechanismen von

Quarz differenziert.²⁵ Dazu zählt die direkte Erhöhung der Konzentration von reaktiven Sauerstoffverbindungen (*reactive oxygen species*, ROS) durch Quarzpartikel.²⁶ Eine chronische Entzündung sowie ROS bilden die Grundlage der Karzinogenese durch Veränderung der Expression und Integrität von Genen sowie der Signaltransduktion.^{27,28} Quantitativ führend bleibt dabei die indirekte Wirkung der Quarzpartikel über die Entzündungsreaktion.^{28,29} Diese schreitet nach Expositionsende weiter fort, so dass auch der Zeit seit der letzten Exposition eine Rolle im Krankheitsverständnis beigemessen wird.^{30,31} Zudem gibt es Hinweise, dass gerade höhere Quarzexpositionen eine deutliche Dosis-Wirkungsbeziehung hinsichtlich einer Karzinogenese zeigen.³²

1.2 Lungentumore

Grundsätzlich gibt es keine Einschränkung bezüglich der histopathologischen Tumorarten, die bei gleichzeitiger Silikose vorliegen können. Wie auch bei nicht-silikose assoziierten Tumoren sind das Adenokarzinom (*adenocarcinoma*, AC) sowie das Plattenepithelkarzinom (*squamous cell carcinoma*, SqLC) als nicht-kleinzellige Karzinome (*non small cell lung carcinoma*, NSCLC) vom kleinzelligen Karzinom (*small cell lung carcinoma*, SCLC) als die führenden Tumorentitäten abzugrenzen.

Vermutet wurde, dass die Tumorentität auch von der Höhe der kumulativen Quarzexposition sowie dem Grad des Silikosestadiums beeinflusst wird. Unter steigender Quarzexposition zeigte sich unter Lungensilikotikern eine Zunahme des Anteils des Plattenepithelkarzinoms, während die Anteile von Adenokarzinom und kleinzelligem Karzinom abnahmen. Demgegenüber zeigten sich die Anteile dieser drei führenden Tumorentitäten unter Nichtsilikotikern unabhängig von der Höhe der kumulativen Quarzexposition.³³

Die Grundlage zu dieser Untersuchung bildeten Daten von Minenarbeitern der SDAG Wismut. Hier konnte gezeigt werden, dass das Lungenkrebsrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung der DDR 2,9-fach erhöht war.³⁴ Aufgrund der guten Datenlage zu den Bedingungen dieser Arbeiter unter Tage konnten auch Erkenntnisse über die Exposition gegenüber weiteren Ko-Karzinogenen wie Radon und Arsen gewonnen werden.³⁵ Allgemein ist bereits bekannt, dass Radon über Zerfallsprodukte α -Strahlung freisetzt. Diese wirkt ebenfalls als Lungenkarzinogen.^{36–38} Radon gilt nach dem Rauchen als zweithäufigste Ursache für einen Lungentumor weltweit³⁹, vermutlich auch durch die Radonexposition in geschlossenen Räumen^{40–42}. Es konnte

gezeigt werden, dass niedrigere Radonexpositionen in einem längeren Intervall potenziell schädlicher sind als hohe Expositionen über einen kürzeren Zeitraum.^{43,44} Ebenso ist bekannt, dass das Lungenkrebsrisiko nach Radonexpositionsende mit der Zeit wieder abnimmt.^{45,46} Die pathogene Wirkung von insbesondere kleinen Radonexpositionen erscheint auf die Lunge beschränkt.^{47,48} Auf zellulärer Ebene werden Mutationen, Chromosomenaberrationen, ROS, Regulation von Zytokinen sowie TP53-Codontranslokationen als Pathogenitätsmechanismen diskutiert. Die Evidenz zur systematischen Priorisierung dieser Wege ist allerdings schwach. Auch deshalb wird gerade unter niedrigen Expositionsdosen ein nicht linearer, karzinogener Effekt abhängig von der Zellkonfiguration vermutet.⁴⁹ Aber auch Umweltfaktoren wie die Ernährung könnten einen Einfluss haben.⁵⁰

Arsen wurde insbesondere in seiner ungebundenen, anorganischen Form durch das IARC ebenfalls als Lungenkarzinogen bestätigt.⁵¹ Dabei scheint es zunächst ohne Unterschied für die karzinogene Wirkung, ob Arsen inhalativ oder gastrointestinal z.B. mit dem Trinkwasser aufgenommen worden ist.^{52–56} Bei Kontakt in jüngeren Jahren lassen sich lebenslang erhöhte Tumorrisiken nachweisen.⁵⁷ Auch ein Einfluss auf Blasen- und Hauttumorentwicklung ist bekannt.^{58,59} Initial hatten Studien einen karzinogenen Effekt auf Lungengewebe vermuten lassen⁶⁰ bzw. eine Erhöhung des Lungenkrebsrisikos gezeigt^{61–64}. Es gibt Unterschiede in der Vulnerabilität verschiedener Zelllinien der Lunge.⁶⁵ Bis heute sind der Mechanismus und die Potenz der karzinogenen Wirkung von Arsen oder dessen einzelne Metaboliten nicht vollständig verstanden. Zum einen wird eine direkte Zell- bzw. DNA-Toxizität mit u.a. Doppelstrangbrüchen und Histonmodifikation diskutiert.^{66–70} Zum anderen gilt eine Modulation von Signalwegen sowie eine DNA-Methylierung und Veränderung der Genexpression als möglich.^{71–74} Weiter haben nicht kodierende RNA-Stränge einen wichtigen Anteil an der arsenbedingten Karzinogenese.⁷⁵ Ebenso spielen ROS und reaktive Nitroverbindungen eine Rolle. Hubaux et al. geben eine Übersicht über die zellbiologischen Pathomechanismen von Arsen⁷⁶ und auch Radon⁷⁷. Es wird davon ausgegangen, dass Arsen erst ab einer gewissen Schwelle toxisch wirkt.⁷⁸ Dies ist jedoch aktuell umstritten.^{66,79–82} Im Gegensatz zu Radon scheinen kurze Expositionen in hohen Dosen potenziell gefährlicher zu sein als längere Expositionen in kleineren Dosen.⁸³ Zudem prädestiniert eine Arsenexposition zu anderen pulmonalen Erkrankungen, wie z.B. Infektionen oder einer Restriktion.^{84–87}

In vivo konnte zudem gezeigt werden, dass Rauchen die oxidierende Wirkung von Arsen potenziert⁸⁸, was in Beobachtungsstudien auch für den Menschen schon vermutet^{89,90} oder bestätigt wurde⁶⁴. Das Silikosestadium zeigte sich im Falle von Arsen als wichtiger Einflussfaktor. Es konnte nur unter Silikotikern eine Verschiebung der Tumoranteile im Sinne einer Zunahme der Anteile von SqLC und AC gesehen werden.⁹¹ Ohne Silikose dominierten eher SqLC und SCLC.^{92,93} Ähnliches wurde für Radon beobachtet. Unter Silikotikern zeigte sich eine Zunahme der Anteile von SqLC und AC.⁹⁴ Ohne Nachweis einer Silikose wurde jedoch insbesondere unter steigenden Radonexpositionen ein erhöhter Anteil an SqLC und SCLC beobachtet.^{94,95}

1.3 SDAG Wismut

Die sowjetisch-deutsche Aktiengesellschaft (SDAG) Wismut war ein Bergbauunternehmen im Erzgebirge, Sachsen, sowie in Thüringen in der früheren DDR. Schon vor Ende des Zweiten Weltkrieges erkundete die Sowjetunion als Siegermacht das Gebiet hinsichtlich abbaubarer Uranerzquellen. Bereits 1946 wurde die sowjetische Aktiengesellschaft (SAG) Wismut gegründet, die ab 1954 als SDAG Wismut firmierte. Uran aus dem Erzgebirge und Thüringen stellte die Hauptquelle von spaltbarem Material für das Atomprogramm der Sowjetunion im Kalten Krieg dar. Setzte man 1946/47 noch auf Zwangsmaßnahmen zur Beschaffung von Arbeitskräften, so war die SDAG Wismut bald als Arbeitgeber durch eine Sonderversorgung sehr beliebt. Zum Unternehmen gehörten neben der Bergbautätigkeit auch ein Netz aus Maschinenbau-, Instandhaltungs- und Gesundheitsversorgungsbetrieben. Mit der Wiedervereinigung 1990 gingen die SDAG Wismut und ihre verbundenen Einrichtungen in bundesdeutschen Besitz über und wurden größtenteils aufgelöst oder umgewidmet. Bis dahin hatten bis zu 400.000 Menschen für den Wismut-Verbund gearbeitet und an die 220.000 Tonnen uranhaltiges Gestein gefördert.³⁵ Bestehen bleibt die enge Verwobenheit der SDAG Wismut mit dem lokalen Kollektivgedächtnis hinsichtlich persönlicher Erfahrungen oder Berichte des bis dato letzten Kapitels der bis in das Mittelalter zurückreichenden Tradition des Bergbaus im Erzgebirge sowie der teilweise noch heute sichtbaren bergbaulichen Altlasten. Ehemalige Minenarbeiter wurden nach der Wiedervereinigung durch die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung hinsichtlich der Gesundheitsfolgen ihrer Tätigkeit unter Tage weiterbetreut bzw. -versorgt. In diesem Rahmen werden bis heute regelmäßige Follow-up Erhebungen zum

Gesundheitszustand der Arbeiter durchgeführt und auch die Todesursachenstatistik fortgeführt. Diese Informationen bilden die Datengrundlage der Wismut-Kohorte. Das Bundesamt für Strahlenschutz verwaltet die Daten und stellt diese auch für aktuelle wissenschaftliche Fragestellungen weiter zur Verfügung.⁹⁶

1.4 Fragestellung

Diverse pathologisch-anatomische Studien legten den Schluss nahe, dass eine Lymphknotensilikose einer Lungensilikose vorausgeht. Weiterhin haben verschiedene Untersuchungen gezeigt, dass es Unterschiede in den Verteilungen der histologischen Tumortypen nach gleicher Quarzbelastung bei An- und Abwesenheit einer Lungensilikose gibt. Bislang unbekannt ist, ob auch bei einer ausschließlichen Lymphknotensilikose solche Unterschiede vorhanden sind. Weiterhin ist dabei die Rolle der Höhe der Quarzbelastung unklar. Eine Bewertung der Ko-Karzinogene Radon und Arsen steht ebenso aus. Diese Promotionsarbeit versucht zur Klärung dieser Fragen mithilfe von Daten aus dem Sektionsarchiv Stollberg der SDAG Wismut sowie der zugehörigen Expositionsdaten eine umfassende Aussage zu treffen. Folgende Fragen stehen dabei im Mittelpunkt:

1. Wie verhalten sich die drei häufigsten histologischen Lungentumorentitäten unter alleiniger Lymphknotensilikose relativ zu einer Nicht-Silikose bzw. einer Lungen- und Lymphknotensilikose? Welche Rolle spielt dabei die Höhe der Quarzbelastung?
2. Wie stellt sich der gleiche Zusammenhang für unterschiedliche kumulative Expositionen gegenüber Radon dar?
3. Wie stellt sich der gleiche Zusammenhang für unterschiedliche kumulative Expositionen gegenüber Arsen dar?

Zur Beantwortung dieser Fragen sei verwiesen auf:

- ad 1. siehe Kapitel 3.1, 3.2 und Kapitel 7 dieser Promotionsarbeit
- ad 2. siehe Kapitel 3.3 dieser Promotionsarbeit
- ad 3. siehe Kapitel 3.4 dieser Promotionsarbeit

2. Material und Methoden

2.1 Sektionsarchiv Stollberg

Die SDAG Wismut besaß im Rahmen der Sonderversorgung auch eigene Gesundheitseinrichtungen. Dazu zählte unter anderem ein pathologisches Institut in Stollberg, welches ab 1957 der SDAG Wismut zugeordnet wurde und ab dann bevorzugt verstorbene Mitarbeiter der SDAG Wismut obduzierte. Besonders ehemalige Arbeiter mit bekannter Lungenerkrankung standen im Fokus. Aber auch andere Verstorbene, wie Angehörige der SDAG Wismut ohne Bergbautätigkeit oder SDAG Wismut-fremde Anwohner, wurden untersucht. Aus den Sektionsprotokollen wurde eine Sammlung angelegt, welche entsprechend ein breites Spektrum an Todesursachen aufweist, auch wenn Lungentumortode deutlich häufiger auftraten als in der Normalbevölkerung. Außer den 29.087 Obduktionsprotokollen wurden bis zur Schließung des Instituts 1992 auch 238 Dauerpräparate von ganzen Lungen sowie 400.000 Gewebeschnitte von 66.000 Gewebeparaffinblöcken zur histologischen Untersuchung angelegt.⁹⁷ Diese gingen im Zuge der Wiedervereinigung in den Besitz der Bundesrepublik Deutschland über.

2.2 Aspekte der Studienpopulation

Am Deutschen Zentrum für Krebsforschung (DKFZ) in Heidelberg wurde danach auf der Grundlage der Protokolle und der Präparate eine neue digitale Datenbank erstellt. Zielstellung für die Studienpopulation war eine möglichst homogene Population als Grundlage des Regressionsmodells. Deshalb wurde die Datenbank der 29.087 Sektionsprotokolle aus Stollberg in einem ersten Schritt zunächst auf vollständige Daten bezüglich des Geschlechtes und Geburts- sowie Sterbedatum überprüft. Dabei entfielen 148 Beobachtungen. Von den verbleibenden 28.939 Sektionsfällen wurden als nächstes solche Fälle entfernt, die zum Todeszeitpunkt jünger als 15 Jahre waren ($n = 2.118$) bzw. nach 1990 verstorben waren ($n = 295$). Hier war eine Beschäftigung bei der SDAG Wismut fraglich bzw. ausgeschlossen. Weibliche Sektionsfälle wurden innerhalb der verbleibenden 26.535 Fälle ebenfalls nicht weiter betrachtet, um einen Geschlechterbias zu vermeiden.³⁵ Damit entfielen weitere 5.738 Sektionsfälle. Für die verbleibenden 20.797 männlichen Sektionen wurden Einträge im Personalarchiv bzw. im Röntgenkataster der SDAG Wismut gesucht, um die Zugehörigkeit zur SDAG Wismut zu bestätigen. Dabei entfielen 4.428 weitere Fälle aufgrund eines fehlenden Beschäftigungsnachweises bei der SDAG Wismut. Weiterhin wurde diese Datenbank

mit der Job-Exposure-Matrix (JEM) der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung in Übereinstimmung gebracht.^{98–100} Dabei wurden von den verbliebenen 16.369 Fällen weitere 1.055 Beobachtungen aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen. An dieser Stelle enthielt die Population noch 15.314 männliche Bergarbeiter der SDAG Wismut älter als 15 Jahre, die einer dokumentierten Sektion in Stollberg nach einem Tod vor 1991 unterzogen worden waren. Eine informierte Einwilligung (informed consent) konnte von den Beteiligten 25-50 Jahre posthum nicht mehr eingeholt werden. Daher erfolgte die Übergabe der Daten nach Greifswald zum Zweck dieser Arbeit in anonymisierter Form ohne Namen oder andere als den hier genannten Personendaten.

2.3 Sektionsprotokolle und Referenzpathologie

Zwischen 1996 und 2001 war im Rahmen der Etablierung der neuen Datenbank durch das DKFZ der ICD-9 Standard (*International Classification of Diseases, Ninth Revision*)¹⁰¹ angewandt worden, um die Diagnosen der Sektionsprotokolle im Hinblick auf die Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) zu vereinheitlichen. In der Folge konnten weitere 12.053 Fälle ausgeschlossen werden, die nach Sektionsprotokoll keinen Lungentumor als direkte Todesursache (ICD-9 Nr. 162) aufwiesen. Es verblieben damit noch 3.261 Sektionsfälle. Weiterhin wurden ebenso die Lungen- und die Gewebspräparate nach einem Standardprotokoll neu bewertet und diese Informationen der Datenbank hinzugefügt. Dies erfolgte im Rahmen einer referenzpathologischen Neubeurteilung der histologischen Schnitte durch drei unabhängige Pathologen.^{35,97} Es wurde eine Zuordnung der genauen Tumorentität, bei Mischtumoren hinsichtlich des führenden Anteils, und die Bestimmung des Status der Silikose (dokumentierte ICD-9 Nr. 500,502-505 lt. Sektionsprotokoll) vorgenommen. Die Zuordnung der Präparate zu den Referenzpathologen erfolgte unabhängig und zufällig. Weiterhin standen den Pathologen keine Informationen bezüglich des Geschlechtes, des Alters, etwaiger Vorerkrankungen und möglicher Expositionen gegenüber Lungenkarzinogenen sowie des Obduktionsbefundes lt. Sektionsprotokoll aus Stollberg zur Verfügung. Während die Sektionsprotokolle nur eine Aussage darüber getroffen hatten, ob ein Lungentumor vorhanden war oder nicht, differenzierten die referenzpathologischen Daten innerhalb der verfügbaren Präparate nach histologischem Typ, Tumorlokalisation und Metastasierung. Weiterhin wurde durch die Referenzpathologen der Status einer

Lungensilikose beurteilt (Kategorien: ja, nein, nicht beurteilbar). Das Vorhandensein einer Silikose nur in den Lymphknoten wurde separat ermittelt (Kategorie: ja). Diese Informationen wurden ebenfalls der Datenbank hinzugefügt.³⁵

Innerhalb der Studienpopulation wurde stets nur ein eindeutiges Urteil zugelassen. Es mussten dazu mindestens zwei Referenzpathologen in ihrem Urteil bezüglich des Lungentumortypes übereinstimmen. Durch dieses Kriterium entfielen weitere 187 Fälle aufgrund fehlender Übereinstimmung. Ebenso wurden alle Kombinationstumore nach eindeutigem pathologischem Urteil aus der Analyse entfernt. Dies traf auf 267 dokumentierte Sektionsfälle zu. So wurde insbesondere das adenosquamöse Karzinom zwar häufig gefunden, es erschien jedoch die weitere Betrachtung als eigenständige Entität vor dem Hintergrund einer zu vermutenden Mischentität aus SqLC und AC nicht sinnvoll.^{35,102} Aufgrund der sehr kleinen Anzahl an anderen histopathologischen Entitäten wurden in dieser Arbeit, wie auch in allen Vorarbeiten, im Weiteren nur die drei häufigsten Entitäten betrachtet. Zu diesen zählen das AC, das SqLC sowie das SCLC. Damit entfielen weitere 55 Fälle mit anderen als den drei genannten häufigsten Lungentumorentitäten, weshalb noch 2.752 Beobachtungen verblieben. Ebenfalls mussten mindestens zwei Pathologen eine eindeutige Diagnose bezüglich des Silikosestadiums gestellt haben. Nach der Datenlage war die Zuordnung zu Lungensilikose mit Lungenlymphknotensilikose (LS), nur Lungenlymphknotensilikose ohne Lungensilikose (LNOS) oder weder Lungen- noch Lungenlymphknotensilikose (WOS) möglich. Es wurden diejenigen 200 Fälle mit nicht eindeutigem Urteil der Pathologen hinsichtlich des Silikose-Stadiums entfernt. So waren an diesem Punkt noch 2.552 Sektionsfälle eingeschlossen.

Die Übereinstimmungsqualität der referenzpathologischen Ergebnisse bezüglich der Subpopulation wurde im Rahmen dieser Arbeit sowohl für die Beurteilung des Tumors als auch für die des Silikosestatus mit dem Cohens Kappa-Koeffizienten geprüft.¹⁰³ Mit der Formel

$$\kappa = \frac{p_0 - p_e}{1 - p_e}$$

kann die Interrater-Reliabilität berechnet werden. Der Cohens Kappa-Koeffizient bezeichnet hier die Übereinstimmungsqualität zwischen verschiedenen Beobachtern (Ratern). Dabei ist p_0 der Wert der gemessenen Übereinstimmung und p_e der Wert der zufälligen Übereinstimmung. Ist $\kappa = 1$, dann stimmen die Beobachter hinsichtlich sämtlicher Einschätzungen überein. Ist $\kappa = 0$, existiert hingegen nur eine zufällige

Übereinstimmung. Auf dieser Basis wurde eine gestaffelte Beurteilungsqualität vorgeschlagen.¹⁰⁴ Dabei wird bei $\kappa < 0$ von einer schlechten Übereinstimmung ausgegangen; entsprechend gilt für $\kappa = 0$ eine zufällige Übereinstimmung; $\kappa > 0 - 0,2$ wenig Übereinstimmung; $\kappa = 0,2 - 0,4$ eine ausreichende Übereinstimmung; $\kappa = 0,4 - 0,6$ eine mittlere Übereinstimmung; $\kappa = 0,6 - 0,8$ eine gute bzw. substanzielle Übereinstimmung und $\kappa = 0,8 - 1,0$ eine sehr gute bis perfekte Übereinstimmung.

2.4 Expositionsdaten

In weiteren Projekten war versucht worden, über eine Expositionsmatrix die genaue Arbeitsplatzbelastung der Bergarbeiter der SDAG Wismut zu beurteilen.^{98–100,105} Dazu wurden Verwaltungsdaten zu Arbeitsbeginn und Arbeitsende sowie Informationen zum Arbeitsplatz, Anzahl und Länge der Arbeitsschichten und lokale Gegebenheiten am Arbeitsort verwendet. Die verfügbaren Expositionsdaten von vor 1960 sind nur sehr lückenhaft. In experimentellen Studien wurde deshalb versucht, aus der Nachstellung der zeitgenössischen Arbeitsbedingungen die genaue Belastung an Arbeitsplätzen unter Tage zu rekonstruieren. Es wurde dabei mit den entsprechenden geologischen Gegebenheiten, der in dem Zeitraum üblichen Bohrtechnik und den anzunehmenden Luftbedingungen unter der dokumentierten Bewetterung (Luftversorgung) gearbeitet.⁹⁹ Es zeigte sich dabei insbesondere vor 1960 eine sehr hohe Quarzstaubbelastung mit bis zu 20 mg/m^3 . Auch die Radonbelastung war vor 1960 vergleichsweise hoch.¹⁰⁶ Ab 1960 wurden die ersten Maßnahmen zur Reduktion der Staubb Belastung getroffen. Im Rahmen der Rekonstruktion der Quarzbelastungen in der Luft wurde mit alten konimetrischen Messgeräten und auch mit modernen gravimetrischen Geräten gemessen. Daraus ergab sich die Möglichkeit, vorhandene Belastungsdaten aus der früher üblichen Maßeinheit „Teile pro Kubikzentimeter“ (ppcc) in den heutigen, internationalen Standard „Milligramm pro Kubikmeter“ (mg/m^3) zu konvertieren.^{100,105} Die kumulative Quarzstaubexposition wurde in Quarzjahren mit $\text{mg/m}^3 \times \text{Jahr}$ gemessen. Die kumulative Arsenexposition wurde analog in Arsenjahren mit $\mu\text{g/m}^3 \times \text{Jahr}$ berechnet. Die kumulative Radonexposition wurde in Arbeitspegelmonaten (*Working-Level-Months*, WLM) gemessen. Ein Arbeitspegel (*Working-Level*, WL) entsprach dabei dem Äquivalent aus jeder Kombination von kurzlebigen Radonzerfallsprodukten in einem Liter reiner Luft, welches $2,08 \times 10^{-8}$ Joule ($\approx 1,3 \times 10^5 \text{ MeV}$) an Kernenergie freisetzt. Ein Arbeitspegelmonat wurde mit einer Kontaktzeit von 170 Stunden festgesetzt.⁹⁴ Eine Metaanalyse beschreibt die Erhöhung des

relativen Risikos für einen Lungentumor mit 1,26 per 100 WLM.¹⁰⁷ Abhängig vom Datum des Beginns der Betriebszugehörigkeit zur SDAG Wismut sowie dem Einsatzort und dem Austritts- oder Sterbedatum wurde die Dauer der Exposition sowie die Zeit seit der letzten Exposition jeweils für Quarz, Radon und Arsen in Jahren ermittelt. Ebenso wurde anhand der Personaldaten das Todesalter in Jahren festgehalten.

Zuletzt entfielen von den noch verbliebenen 2.552 Sektionsfällen damit noch solche Fälle mit fehlenden Expositionsdaten bei Quarz ($n = 25$), Radon ($n = 2$) oder Arsen ($n = 1$). Weiterhin wurden 13 Beobachtungen mit negativen Expositionswerten aufgezeichnet. Dies war durch die logistische Rechenvorschrift zur Ermittlung der Expositionshöhen begründet. Alle diese Fälle hatten eine Expositionszeit von unter einem Jahr. Die Expositionshöhen wurden deshalb gleich null gesetzt und die Beobachtungen in der Studienpopulation beibehalten. Letztlich enthielt diese damit 2.524 Fälle (Figure 1 der Publikation).

2.5 Eigenschaften der Studienpopulation

Nach Festlegung der Studienpopulation erfolgte zunächst eine deskriptive statistische Analyse. Dazu wurden über die Darstellung der Anzahl der beobachteten Fälle in den einzelnen Lungentumor- und Silikosestatusgruppen hinaus auch die Expositionsdaten analysiert. Es erfolgte die Berechnung des arithmetischen Mittels (Durchschnitt) mit Standardabweichung sowie des 50%-Quartils (Median). Außerdem wurden das 25%- und das 75%-Quartil der entsprechenden Verteilungen ergänzend bestimmt. Dies wurde ebenfalls für alle Subgruppen durchgeführt. Basierend darauf wurde die numerische Verteilung der Beobachtungen in den Quartilen der kumulativen Quarz-, Radon- und Arsenexposition subgruppenspezifisch graphisch dargestellt (Figure 2 der Publikation).

2.6 Die multinominale logistische Regression

Die Wahl der Methodik zur Beantwortung der Fragestellung musste verschiedene Problematiken lösen. Zunächst mussten die beiden Variablen Lungentumortyp und Silikosetyp gleichzeitig modelliert werden. Hier waren die Ausprägungen SCLC, SqLC und AC bei den Lungentumorentitäten sowie LS, LNOS und WOS bei den Stadien der Silikose zu unterscheiden. Während es sich bei der abhängigen Variablen des Lungentumortypes um eine Einteilung auf der Nominalskala handelte, stand für die

unabhängige Variable des Stadiums der Silikose eine ordinale Skalierung fest. Da die abhängige Variable drei Ausprägungen hatte, wurde ein multinomiales (polytomes) Regressionsmodell notwendig. Bei lediglich zwei Ausprägungen, also nur zwei verschiedenen Tumorarten, wäre ein binäres Regressionsmodell hinreichend gewesen.

Um im Weiteren ein lineares Regressionsmodell zu nutzen, hätte die Varianz der Fehler der unabhängigen Variablen nicht signifikant unterschiedlich sein dürfen (Homoskedastizitätsannahme). Die Bestimmung von Residuen (Fehler) auf einem ordinalen Skalenniveau für die unabhängige Variable des Stadiums der Silikose ist mithin nicht sinnvoll, da auf diesem Skalenniveau keine mathematischen Operatoren zugelassen sind bzw. zur Bestimmung von Residuen ein kardinales Skalenniveau (Intervall- oder Verhältnisskala) notwendig ist. Deshalb wurde trotz eher niedrig zu vermutender Wahrscheinlichkeit für Homoskedastizität bei zehn unabhängigen Variablen auf eine systematische Prüfung verzichtet.^{108,109}

Die multinominale Form der logistischen Regression bietet nun die Möglichkeit, mehrere gleichgeordnete (multinominale) Ausprägungen der abhängigen Variablen gleichzeitig zu modellieren. Zur Erklärung dieses Vorganges kann zunächst angenommen werden, dass durch eine binäre logistische Regression das Auftreten für jede einzelne Ausprägung der abhängigen Variablen getrennt modelliert wird – also z.B. der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von SCLC vs. der Wahrscheinlichkeit des Nicht-Vorliegens von SCLC (SCLC vs. Nicht-SCLC). Für die drei Tumorentitäten würde jeweils folgende, allgemeine Beschreibung gelten:

$$(G1) \quad \ln \frac{P(y=SCLC)}{P(y=Nicht-SCLC)} = \alpha_0^{(1)} + \alpha_1^{(1)} x_1 + \alpha_2^{(1)} x_2 + \dots + \alpha_{\beta-1}^{(1)} x_{\beta-1}$$

$$(G2) \quad \ln \frac{P(y=SqLC)}{P(y=Nicht-SqLC)} = \alpha_0^{(2)} + \alpha_1^{(2)} x_1 + \alpha_2^{(2)} x_2 + \dots + \alpha_{\beta-1}^{(2)} x_{\beta-1}$$

$$(G3) \quad \ln \frac{P(y=AC)}{P(y=Nicht-AC)} = \alpha_0^{(3)} + \alpha_1^{(3)} x_1 + \alpha_2^{(3)} x_2 + \dots + \alpha_{\beta-1}^{(3)} x_{\beta-1}$$

mit $\alpha_{\beta}^{(1)} \neq \alpha_{\beta}^{(2)} \neq \alpha_{\beta}^{(3)}$ sowie $\alpha \in \mathbb{I}$; $\beta \neq 0$; $\beta \in \mathbb{N}$.¹⁰⁸

Daraus lässt sich für jede Entität getrennt die Wahrscheinlichkeit für deren Auftreten berechnen. Die Summe der Gleichungen 1 bis 3 (G1 bis G3) ergibt nun jedoch nicht natürlicherweise 1. Dies ist jedoch notwendig, da in der verwendeten Studienpopulation jeder beobachtete Fall an einem Lungentumor verstorben ist und somit ein Tumortyp vorhanden sein muss. Entsprechend müssen die Koeffizienten der

unabhängigen Variablen $\alpha_{\beta}^{(1)}$, $\alpha_{\beta}^{(2)}$ und $\alpha_{\beta}^{(3)}$ gleichzeitig geschätzt werden. Ein solches Modell ist jedoch nicht eindeutig lösbar. Daher muss die Anzahl der Koeffizienten reduziert werden. Um dies zu erreichen, wird ein Anteil der zu schätzenden Koeffizienten auf einen arbiträren Wert gesetzt. Bei der multinominalen Regression erhalten dabei die Koeffizienten einer Gleichung üblicherweise den Wert 0. In der praktischen Umsetzung handelt es sich dabei meist um die Gleichung mit der häufigsten Ausprägung. Auf das Ergebnis hat die Auswahl jedoch keinen Einfluss. In der Studienpopulation dieser Promotionsarbeit stellte das kleinzellige Lungenkarzinom die häufigste Ausprägung dar.

Dies bedeutet, dass die Auftretenswahrscheinlichkeiten der gleichgeordneten Tumorentitäten relativ zueinander geschätzt werden und auch so interpretiert werden müssen. Nachdem das Modell identifiziert ist, können per Maximum-Likelihood-Procedere die Koeffizienten der unabhängigen Variablen geschätzt werden. Beispielhaft soll dies für eine dichotome logistische Regression veranschaulicht werden. Dabei soll dieses sogenannte Logit-Modell den Einfluss der Variablen x_1 bis $x_{\beta-1}$ auf die logarithmierte Chance von 1 der abhängigen Variable untersuchen.¹⁰⁸ Es soll gelten:

$$(G4) \quad D = \ln d = f_0 + f_1 x_1 + f_2 x_2 + \dots + f_{\beta-1} x_{\beta-1}$$

mit D als Veränderung auf die logarithmierte Chance von 1 der abhängigen Variablen, $D \in \mathbb{I}$

mit x_{β} als unabhängige Variablen mit $x \in \mathbb{I}$; $\beta \in \mathbb{N}, \beta \neq 0$ und

mit f_{β} als unbekannte Regressionsparameter, $f \in \mathbb{I}$; $\beta \in \mathbb{N}, \beta \neq 0$.

Grundsätzlich wird für die Likelihood-Schätzung versucht, von der Wahrscheinlichkeit einer zufällig beobachteten Stichprobe eines Merkmals auf die eigentliche Wahrscheinlichkeit in einer Grundgesamtheit zu schließen. Aufgebaut wird dabei auf die mathematische Grundlage einer Bernoulli-Kette. In einer Anzahl n an Stichproben tritt ein dichotomes Merkmal k -mal auf. Es gilt:

$$(G5) \quad P(k|c, n) = \binom{n}{k} c^k (1 - c)^{n-k}$$

mit P als Auftretenswahrscheinlichkeit eines Merkmals, $P \in \mathbb{R}, 0 \leq P \leq 1$

mit k als Anzahl des Auftretens eines dichotomen Merkmals, $k \in \mathbb{N}$

mit c als Anteil des Merkmals an der Grundgesamtheit, $c \in \mathbb{R}, 0 \leq c \leq 1$ und

mit n als Anzahl der Versuchswiederholungen, $n \in \mathbb{N}$.

Interessant ist für die Likelihood-Schätzung nicht etwa die beobachtete Wahrscheinlichkeit eines Merkmals P , sondern der Anteil c an der Grundgesamtheit. c ist nicht bekannt, jedoch kann eine verfügbare Stichprobe als Basis dienen, um auf diesen Anteil c Rückschlüsse zu ziehen. Dazu wird versucht, durch das Einsetzen verschiedener Werte für c das beobachtete P bestmöglich zu erklären. Es wird also nach dem Wert von c gesucht, für den die Likelihood maximal wird. Dieser Prozess wird beschrieben mit:

$$(G6) \quad \mathcal{L}(c|k, n) = \binom{n}{k} c^k (1 - c)^{n-k}$$

mit \mathcal{L} als Likelihood eines Merkmals, $\mathcal{L} \in \mathbb{I}$,

mit k als Anzahl des Auftretens eines dichotomen Merkmals, $k \in \mathbb{N}$

mit c als Anteil des Merkmals an der Grundgesamtheit, $c \in \mathbb{I}$, $0 \leq c \leq 1$ und

mit n als Anzahl der Versuchswiederholungen, $n \in \mathbb{N}$.

Während die Summen von P für alle möglichen Werte von k gleich 1 sind, trifft dies auf \mathcal{L} nicht zu. Daraus ergibt sich die Differenzierung der Likelihood von der Wahrscheinlichkeit. Weiter ist der Term von $\binom{n}{k}$ nicht von Interesse, da dieser für alle c konstant ist. Da es sich bei (G4) zunächst noch um Logits handelt, müssen diese zurück in Wahrscheinlichkeiten umgerechnet werden. Dafür gilt:

$$(G7) \quad P(Y = 1) = \frac{e^D}{1 + e^D}$$

$$\text{mit Odds} = \frac{P(Y=1)}{1 - P(Y=1)} = \frac{\text{Auftrittswahrscheinlichkeit eines Ereignisses } Y}{\text{Nicht-Auftrittswahrscheinlichkeit eines Ereignisses } Y}$$

mit e als Eulersche Zahl ($e \approx 2,718$) und

mit D als Veränderung auf die logarithmierte Chance von 1 der abhängigen Variablen, $D \in \mathbb{I}$

(G6) wird also unter der Verwendung von (G7) und (G4) erweitert, womit die Maximum-Likelihood-Schätzung wie folgt beschrieben werden kann:

$$(G8) \quad \mathcal{L}(f_\beta|k, n, x_\beta) = P(Y = 1)^k x (1 - P(Y = 1))^{n-k} =$$

$$(G9) \quad \left(\frac{e^{f_0 + f_1 x_1 + f_2 x_2 + \dots + f_{\beta-1} x_{\beta-1}}}{1 + e^{f_0 + f_1 x_1 + f_2 x_2 + \dots + f_{\beta-1} x_{\beta-1}}} \right)^k x \left(1 - \frac{e^{f_0 + f_1 x_1 + f_2 x_2 + \dots + f_{\beta-1} x_{\beta-1}}}{1 + e^{f_0 + f_1 x_1 + f_2 x_2 + \dots + f_{\beta-1} x_{\beta-1}}} \right)^{n-k}$$

mit \mathcal{L} als Likelihood eines Merkmals, $\mathcal{L} \in \mathbb{I}$,

mit f_β als unbekannte Regressionsparameter, $f \in \mathbb{I}$; $\beta \in \mathbb{N}$, $\beta \neq 0$

mit k als Anzahl des Auftretens eines dichotomen Merkmals, $k \in \mathbb{N}$

mit n als Anzahl der Versuchswiederholungen, $n \in \mathbb{N}$

mit x_β als unabhängige Variablen mit $x \in \mathbb{I}$; $\beta \in \mathbb{N}, \beta \neq 0$

mit e als Eulersche Zahl ($e \approx 2,718$)

Nun wird versucht, mithilfe verschiedener f_β die Funktion zu maximieren. Dazu wird die erste Ableitung nach f_β gebildet und die entstehende Gleichung gleich Null gesetzt. Zur mathematischen Vereinfachung wird dazu die logarithmierte Funktion verwendet, also die „Log-Likelihood“. Das Ergebnis als Schätzung der verbliebenen Koeffizienten erzeugen in einem letzten Schritt iterative Algorithmen. Dieser Prozess kann auch als gerichtetes „Ausprobieren“ beschrieben werden.¹⁰⁸

Dieses Maximum-Likelihood-Prinzip wurde nun für eine trichotome Zielvariable in Abhängigkeit von insgesamt elf unabhängigen Variablen angewandt. Als unabhängige Variable ging zum einen das Silikose-Stadium ein. Da es sich bei der Variablen des Silikose-Stadiums um trichotome Werte auf dem ordinalen Skalenniveau handelte, mussten für jede Form der Silikose die Auftretenswahrscheinlichkeiten der drei Tumorentitäten getrennt ermittelt werden. Zum anderen wurden für die weiteren zehn Variablen Expositionsdaten aus der Job-Exposure-Matrix (JEM) verwendet. Wie einleitend dargelegt, handelt es sich dabei zunächst um das Todesalter (Jahre) sowie die Daten zu den Expositionen gegenüber den Lungenkarzinogenen Quarz, Radon und Arsen. Zu den Eingangsdaten der JEM zählten im Einzelnen die kumulative Quarzbelastung ($\text{mg/m}^3 \times \text{Jahr}$), die Zeit seit der letzten Quarzbelastung (Jahre), die Dauer der Quarzbelastung (Jahre), die kumulative Radonbelastung (WLM), die Zeit seit der letzten Radonbelastung (Jahre), die Dauer der Radonbelastung (Jahre), die kumulative Arsenbelastung ($\mu\text{g/m}^3 \times \text{Jahr}$), die Zeit seit der letzten Arsenbelastung (Jahre) sowie die Dauer der Arsenbelastung (Jahre). Von übergeordnetem Interesse war die Beobachtung der Auftretenswahrscheinlichkeiten der drei Tumorentitäten über ansteigende kumulative Quarz- bzw. Radon- oder Arsenexpositionen hinweg. Um dies zu ermöglichen, wurden alle weiteren Expositionsdaten der JEM sowie das Todesalter an den Medianen der Studienpopulation festgehalten und die Auftretenswahrscheinlichkeiten der drei Tumorentitäten über ansteigende kumulative Expositionen mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervallen unter Verwendung des Regressionsmodells vorhergesagt. Dabei wurde zunächst dem beobachteten Bereich der kumulativen Quarzexposition der Studienpopulation als Ober- und Untergrenze für den Schätzbereich des Regressionsmodells entsprochen. Die Ergebnisse können der Publikationsschrift entnommen werden. Für die weiteren relevanten Ko-Karzinogene

Radon und Arsen wurde in der Folge die Modellberechnung angepasst. Kongruent zur Berechnung der Auftretenswahrscheinlichkeiten der drei Tumorentitäten bei unterschiedlichen kumulativen Quarzexpositionen erfolgte dies anschließend für verschiedene kumulative Radon- bzw. Arsenexpositionen innerhalb der beobachteten Ober- und Untergrenzen der Studienpopulation. Entsprechend wurde dann zur Berechnung der Auftretenswahrscheinlichkeiten der drei Tumorentitäten bei unterschiedlichen, kumulativen Radon- bzw. Arsenexpositionen die kumulative Quarzexposition an ihrem Median festgehalten. Abschließend wurde das Akaike Information Criterion (AIC) berechnet, um einen Vergleich der Modellgüte mit Vorpublikationen zu ermöglichen.^{25,33}

Zur Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit wurde damit ein multinomiales, logistisches Regressionsmodell angepasst, welches für eine beliebige Quarzexpositionshöhe die Todeswahrscheinlichkeit für wahlweise eine der drei führenden Tumorentitäten schätzt und diese zwischen den drei Stadien der Lungensilikose vergleicht. Das Modell beachtet dabei die medianen Expositionshöhen, die medianen Expositionszeiträume sowie die medianen Zeiträume bis zum Tod der Studienpopulation für alle dokumentierten, inhalativen Karzinogene der Studienpopulation aus den Minenarbeitern der SDAG Wismut. Damit kann eine umfassende Aussage zur Verteilung der zu erwartenden Wahrscheinlichkeiten, an einem spezifischen, histologischen Lungentumortyp zu versterben, für jedes Stadium der Silikose für einen median exponierten Minenarbeiter mit einem medianen Sterbedatum und variabler Quarz- bzw. Radon- oder Arsenexpositionshöhe innerhalb dieser Population getroffen werden.

Alle Berechnungen wurden mit dem Programm STATA, Version 13.1 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA) durchgeführt. Die Modellschätzung erfolgte über das Kommando MLOGIT mit der abhängigen Variablen „Lungentumortyp“.

Das Programm zur Erstellung der Studienpopulation, der Berechnung der Eigenschaften der Studienpopulation sowie der Modellberechnung als integraler Bestandteil der erarbeiteten Eigenleistung dieser Promotionsschrift ist im Anhang enthalten. Mit dieser STATA-Rechenvorschrift können die Ergebnisse aus dem zur Verfügung gestellten Auszug aus der auf dem Wismut-Sektionsarchiv basierenden Datenbank jederzeit repliziert werden.

3. Ergebnisse

3.1 Aspekte der Studienpopulation

Es sollen zunächst kurz die Hauptergebnisse der Publikation (S. Mielke et al. 2017)²⁵ umrissen werden. Diese werden dann um weitere Analysen erweitert, die im Rahmen dieser Arbeit erstellt worden sind.

Die Publikation hatte zum Ziel, die Verteilung der häufigsten histologischen Tumorentitäten unter an einem Lungentumor verstorbenen Uranbergarbeitern in Abhängigkeit vom Stadium einer Lungensilikose zu untersuchen. Dabei wurde insbesondere die Verteilung des Zwischenstadiums der alleinigen Lymphknotensilikose (LNOS) mit der Verteilung unter Uranbergarbeitern ohne Silikose (WOS) sowie Arbeitern mit Lungen- und Lungenlymphknotensilikose (LS) verglichen. Dazu wurde die Studienpopulation weiter gegliedert. Unter dem Begriff „Tumorgruppe“ sind weiterhin diejenigen Minenarbeiter gemeint, die an einem Adenokarzinom (AC), Plattenepithelkarzinom (SqLC) oder kleinzelligem Karzinom (SCLC) unabhängig vom Silikosestatus verstorben sind. Die „Silikosegruppen“ umfassen äquivalent Arbeiter mit WOS, LNOS oder LS. Eine „Subgruppe“ meint hingegen eine jeweils definierte Gruppe Arbeiter mit einem spezifischen histologischen Tumortyp und einem spezifischen Silikosestadium.

Zunächst wurde die Übereinstimmungsqualität der Diagnosen der Referenzpathologen berechnet. Hier zeigte sich ein gutes Ergebnis in Bezug auf die Lungentumoren. Die Cohens Kappa-Koeffizienten waren im Vergleich der Diagnosen als Beurteilungsergebnisse für Pathologe 1 vs. Pathologe 2: 0,72 (95% CI; 0,70-0,76), Pathologe 2 vs. Pathologe 3: 0,70 (95% CI; 0,67-0,72) und Pathologe 1 vs. Pathologe 3: 0,70 (95% CI; 0,67-0,72). Bei den Diagnosen zum Status der Silikose war das Ergebnis nur wenig schlechter und ergab mittlere bis gute Übereinstimmungen: Pathologe 1 vs. Pathologe 2: 0,60 (95% CI; 0,58-0,63), Pathologe 2 vs. Pathologe 3: 0,58 (95% CI; 0,54-0,61) und Pathologe 1 vs. 3: 0,68 (95% CI; 0,65-0,70).

Die Studienpopulation umfasste letztlich 2.524 Uranbergarbeiter. Davon wiesen 1.093 Minenarbeiter ein SCLC (43,3%) auf, gefolgt von 734 Fällen mit einem AC (29,1%) sowie 697 Arbeitern mit einem SqLC (27,6%). Weiterhin gab es unter den 2.524 Arbeitern insgesamt 837 ohne Silikose (33,2%), 375 mit alleiniger

Lymphknotensilikose (14,9%) und 1.312 mit Lungensilikose und Lymphknotensilikose (51,9%). Einen Überblick über Charakteristiken der Studienpopulation liefert Table 1 der Publikation. Im Rahmen dieser Dissertation wurde für die Expositionsvariablen Quarz, Radon und Arsen eine weitere Subgruppenanalyse durchgeführt.

Die in dieser Studienpopulation beobachteten Uranbergarbeiter verstarben median im Alter von 62,0 Jahren. Bei der Auswertung des Todesalters fiel auf, dass Uranbergarbeiter mit einem SCLC und einem Sterbealter von median 60,8 Jahren am frühesten verstorben waren. Wismut-Arbeiter mit einem AC erreichten ein medianes Lebensalter von 62,1 Jahren, während Verstorbene mit einem SqLC mit einem medianen Alter von 63,7 Jahren relativ am längsten lebten. Hierfür ist am ehesten der aggressive klinische Verlauf eines SCLC ursächlich.

Im Hinblick auf die Silikosestadien gab es keine solche eindeutige Tendenz. Die Gruppe der Uranbergarbeiter ohne Silikose verstarb median mit 61,4 Jahren, während Betroffene mit einer Lymphknotensilikose median 63,7 Jahre lebten und Arbeiter mit einer Lungensilikose wiederum nur median 61,9 Jahre.

Von allen Subgruppen zeigten die Uranbergarbeiter ohne Silikose und mit SCLC die insgesamt kürzeste Lebensdauer mit nur 60,2 Jahren. Im Vergleich mit allen anderen Subgruppen am längsten lebten Betroffene mit ausschließlich Lymphknotensilikose und einem SqLC mit im Median 66,0 Jahren.

Außer dem Median wurden auch das 25%- und das 75%-Quartil berechnet. Hierbei zeigten sich keine Hinweise auf eine deutliche Verzerrung des Todesalters in einer Subgruppe. Das 25%-Quartil der Studienpopulation lag bei einem Todesalter von 55,6 Jahren. Auch hier zeigten Minenarbeiter ohne Silikose und einem SCLC beim 25%-Quartil das geringste Lebensalter mit nur 52,5 Jahren. Den höchsten Wert beim 25%-Quartil erreichten mit 58,3 Jahren ebenfalls Arbeiter mit einer ausschließlichen Lymphknotensilikose und einem SqLC. Weiterhin waren 75% der Studienpopulation bei ihrem Tod 68,9 Jahre alt oder jünger. Anders als bislang jedoch zeigten beim 75%-Quartil die Wismut-Arbeiter ohne Silikose und mit AC das geringste Todesalter mit 67,3 Jahren. Ähnlich wie bei den anderen Quartilen erreichten auch am 75%-Quartil die Lymphknotensilikotiker mit einem SqLC das höchste Lebensalter mit 73,3 Jahren. Die Mittelwerte wurden ebenfalls für alle Subgruppen der Studienpopulation bestimmt. Es zeigte sich überwiegend keine deutliche Abweichung von den entsprechenden

Medianen der Gruppe. Gleiches trifft auf die Standardabweichungen zu. Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse im Überblick.

	AC	SqLC	SCLC	Alle
ohne Silikose	(n=228)	(n=184)	(n=425)	(n=837)
Median (p25;p75) [Mittelwert (SD)]	61.8 (54.1;67.3) [60.9 (10.0)]	63.2 (56.1;68.7) [62.3 (9.3)]	60.2 (52.5;68.1) [60.2 (10.5)]	61.4 (54.0;68.2) [60.9 (10.1)]
nur LK-Silikose	(n=124)	(n=108)	(n=143)	(n=375)
Median (p25;p75) [Mittelwert (SD)]	64.0 (56.5;70.1) [63.3 (9.1)]	66.0 (58.3;73.3) [65.5 (9.9)]	62.0 (55.4;69.2) [61.9 (9.7)]	63.7 (56.3;70.3) [63.4 (9.6)]
Lungensilikose	(n=382)	(n=405)	(n=525)	(n=1312)
Median (p25;p75) [Mittelwert (SD)]	61.8 (56.6;68.3) [62.3 (8.3)]	63.5 (57.7;70.0) [63.5 (8.9)]	60.9 (55.1;67.7) [61.3 (9.5)]	61.9 (56.2;68.8) [62.3 (9.0)]
Alle	(n=734)	(n=697)	(n=1093)	(n=2524)
Median (p25;p75) [Mittelwert (SD)]	62.1 (55.9;68.3) [62.0 (9.0)]	63.7 (57.2;70.2) [63.5 (9.2)]	60.8 (54.4;68.3) [60.9 (9.9)]	62.0 (55.6;68.9) [62.0 (9.5)]

Tabelle 1: Alter zum Todeszeitpunkt in Jahren in den Tumor- und Silikosegruppen; p25=25%-Quartil; p75=75%-Quartil; SD=Standardabweichung

3.2 Die Quarz-Exposition

Im Vorfeld der multinominalen logistischen Regression wurden zunächst die kumulative Quarzexposition, die Zeit seit der letzten Quarzexposition sowie die Dauer der Quarzexposition als relevante Ko-Variablen einer Subgruppenanalyse unterzogen.

Die Studienpopulation war median einer kumulativen Quarzexposition von 16,8 mg/m³ x Jahr ausgesetzt. Bei den Tumorarten zeigte sich, dass Minenarbeiter mit einem SqLC oder SCLC mit median 17,2 mg/m³ x Jahr eine höhere kumulative Quarzexposition hatten als Arbeiter mit einem AC und 15,6 mg/m³ x Jahr. Über die verschiedenen Stadien der Silikose hinweg zeigte sich jedoch eine klare Tendenz. So hatten Uranbergarbeiter ohne Silikose die geringste Quarzexposition mit 10,7 mg/m³ x Jahr. Lymphknotensilikotiker wiesen hingegen eine mediane Exposition von 14,2

mg/m³ x Jahr auf. Fälle mit Lungensilikose hatten im Median eine kumulative Quarzexposition in Höhe von 21,2 mg/m³ x Jahr.

Innerhalb der Subgruppen zeigten Bergarbeiter ohne Silikose und mit einem SqLC die geringste kumulative Quarzexposition mit median 9,7 mg/m³ x Jahr. Höhere kumulative Expositionen waren für diejenigen ohne Silikose aufgezeichnet worden, die an einem AC (10,1 mg/m³ x Jahr) und einem SCLC (12,0 mg/m³ x Jahr) verstarben. Uranbergarbeiter mit ausschließlich Lymphknotensilikose und AC zeigten sich mit 13,7 mg/m³ x Jahr innerhalb der Lymphknotensilikotiker vergleichsweise weniger exponiert. Uranbergarbeiter mit SqLC hingegen waren median 14,3 mg/m³ x Jahr kumulativ gegenüber quarzexponiert, während Verstorbene mit SCLC im Median mit 14,4 mg/m³ x Jahr exponiert waren. Ein ähnliches Bild ergab sich unter Fällen mit Lungen- und Lymphknotensilikose. Auch hier waren Arbeiter mit AC am Median mit 20,3 mg/m³ x Jahr weniger exponiert als andere Lungensilikotiker mit SqLC und 21,3 mg/m³ x Jahr oder mit SCLC und 21,4 mg/m³ x Jahr.

Auch hier wurden neben den Medianen die 25%- und die 75%-Quartile der Expositionsverteilungen berechnet. Für die Studienpopulation lag das 25%-Quartil der kumulativen Quarzexposition bei 8,8 mg/m³ x Jahr. Zwischen den einzelnen Gruppen gab es große Unterschiede. So zeigten Bergarbeiter ohne Silikose und mit AC am 25%-Quartil die kleinste kumulative Expositionshöhe von 4,3 mg/m³ x Jahr. Die größte kumulative Quarzexposition am 25%-Quartil zeigte sich für Minenarbeiter mit Lungensilikose und SqLC in Höhe von 14,6 mg/m³ x Jahr. Das 75%-Quartil der Studienpopulation lag weiterhin bei 24,6 mg/m³ x Jahr. Dabei fand sich in der Gruppe der Uranbergarbeiter ohne Silikose und mit SqLC das geringste 75%-Quartil mit 17,5 mg/m³ x Jahr. Demgegenüber fand sich wiederum bei Minenarbeitern mit Lungensilikose und SqLC das größte 75%-Quartil mit 27,9 mg/m³ x Jahr.

Im Gegensatz zu den Daten des Todesalters fanden sich bei den Mittelwerten im Vergleich zu den Medianen deutlichere Unterschiede. Dies lässt auf eine ausgeprägte Streuung schließen. Das Ausmaß der Streuung unterscheidet sich jedoch zwischen den Silikosegruppen. So hatten beispielsweise Uranbergarbeiter ohne Silikose im Median (10,7 mg/m³ x Jahr) insgesamt 2,1 mg/m³ x Jahr weniger kumulative Quarzexposition als im Durchschnitt (12,8 mg/m³ x Jahr). Bei Fällen mit Lungensilikose hingegen betrug die Differenz nur 0,4 mg/m³ x Jahr (Median 21,2 mg/m³ x Jahr; Durchschnittswert 20,8 mg/m³ x Jahr).

Die mediane Quarzexpositionsdauer der Studienpopulation lag bei 12,9 Jahren. Während sich die Zeiten der kumulativen Quarzexposition zwischen den Gruppen von Fällen mit AC (12,2 Jahre) und SqLC (12,0 Jahre) wenig unterschieden, waren Bergarbeiter mit einem SCLC und 14,1 Jahren deutlich länger exponiert. In den Silikosegruppen zeigten sich ebenfalls Unterschiede. So waren Arbeiter ohne Silikose mit 12,5 Jahren und Arbeiter mit ausschließlich Lymphknotensilikose mit 12,0 Jahren kürzer exponiert als Bergarbeiter mit einer Lungensilikose mit 13,3 Jahren. In der Gruppe der Arbeiter ohne Silikose waren diejenigen mit SqLC mit 10,4 Jahren am kürzesten exponiert, gefolgt von Fällen mit AC und 11,7 Jahren sowie Arbeitern mit SCLC und 13,7 Jahren. Ein ähnliches Bild ergibt sich bei Uranbergarbeitern mit ausschließlicher Lymphknotensilikose. Auch hier waren Arbeiter mit einem SqLC mit 11,1 Jahren kürzer exponiert als andere mit einem AC und 12,0 Jahren bzw. einem SCLC und 14,0 Jahren. Bei den Arbeitern mit Lungensilikose hingegen waren Fälle mit AC und 12,3 Jahren am kürzesten exponiert. Darauf folgten dann Arbeiter mit SqLC und 12,7 Jahren und solche mit SCLC und 14,2 Jahren.

Auch hier wurden wiederum 25%- und 75%-Quartile berechnet. In Bezug auf die gesamte Studienpopulation lag das 25%-Quartil der Expositionsdauer bei 7,0 Jahren. Im Gegensatz zum Median zeigten sich hier jedoch Unterschiede. So waren Arbeiter ohne Silikose und AC mit 5,2 Jahren erneut am geringsten, hier in Bezug auf die Zeit, exponiert. Hingegen waren Wismut-Bergleute mit einer Lungensilikose und SCLC mit 8,5 Jahren am 25%-Quartil deutlich länger exponiert. Ein anderes Bild ergab sich beim 75%-Quartil. Hier zeigten sich Lymphknotensilikotiker mit SqLC mit der geringsten Expositionsdauer von 18,6 Jahren. Hingegen waren wiederum Arbeiter mit einer Lungensilikose und einem SCLC mit 22,3 Jahren am längsten in Bezug auf das 75%-Quartil exponiert.

Die Mittelwerte zeigten im Vergleich zu den Medianen eine annähernd konstante Differenz. So war der Median bei Arbeitern ohne Lungensilikose mit 12,5 Jahren um 1,7 Jahre geringer als der Durchschnittswert (14,2 Jahre). Bergleute mit ausschließlich Lymphknotensilikose waren im Durchschnitt 12,0 Jahre exponiert. Hierbei zeigte sich eine Differenz von 2,7 Jahren zum Median, der bei 14,7 Jahren lag. Bei Uranbergarbeitern mit einer Lungensilikose ergab sich eine Differenz von 1,9 Jahren, um die der Mittelwert von 15,2 Jahren höher lag als der Median mit 13,3 Jahren.

Die Zeit zwischen Ende der Exposition gegenüber Quarz und dem Tod lag für die gesamte Studienpopulation bei median 13,3 Jahren. Auch hier zeigte sich, wie auch schon bei den Daten zum Todesalter, eine deutliche Abstufung innerhalb der verschiedenen histologischen Tumortypen. So lag die Zeit seit der letzten Quarzexposition für Uranbergarbeiter mit einem AC und einem SqLC jeweils bei 15,0 Jahren, während Betroffene mit SCLC im Median nur 10,9 Jahre nach letztem Kontakt überlebten. Auch innerhalb der Silikosegruppen gab es Unterschiede. So lebten Arbeiter ohne Silikose noch 10,9 Jahre nach Quarzexpositionsende, während andere mit nur Lymphknotensilikose noch 14,9 Jahre bzw. mit Lungensilikose noch 14,1 Jahre lebten. Eine Aufschlüsselung in die Subgruppen bestätigt insgesamt den klinisch aggressiven Verlauf eines SCLC. So war unter Fällen ohne Silikose die Zeit seit der letzten Quarzexposition zum Todeszeitpunkt für Arbeiter mit SCLC und 10,0 Jahren am kürzesten, während diese für Fälle mit AC 11,6 Jahre und für Fälle mit SqLC 12,6 Jahre betrug. Unter Wismut-Bergleuten mit Lymphknotensilikose zeigten ebenfalls Verstorbene mit SCLC und 13,3 Jahren das geringste Überleben seit der letzten Exposition. Darauf folgten Arbeiter mit AC und 13,9 Jahren und solche mit SqLC und 17,5 Jahren. Bei Wismutarbeitern mit Lungensilikose zeigte sich ebenfalls in der Subgruppe der Arbeiter mit SCLC die geringste Zeitspanne seit der letzten Exposition mit 11,6 Jahren. Hier folgten jedoch zunächst Fälle mit SqLC und 15,0 Jahren. Betroffene mit AC und 16,6 Jahren lebten damit am längsten nach Expositionsende. Das 25%-Quartil der gesamten Studienpopulation lag für die Zeit seit der letzten Exposition bei 2,6 Jahren. Es fiel auf, dass das 25%-Quartil für Uranbergarbeiter ohne Silikose und mit SCLC bei lediglich 0,2 Jahren lag, diese also bis beinahe zum Lebensende gearbeitet hatten. Demgegenüber stehen andererseits 25% der Arbeiter mit Lymphknotensilikose und SqLC, die noch 9,4 Jahre und damit vergleichsweise am längsten nach Expositionsende lebten. Bezüglich des 75%-Quartils ergab sich ein ähnliches Bild. Lebten Arbeiter ohne eine Silikose und mit SCLC noch 19,6 Jahre, betrug dieser Zeitraum in der Subgruppe der Lymphknotensilikotiker mit AC 26,3 Jahre.

Die Mittelwerte zeigten sich überwiegend den Medianen ähnlich. Lediglich innerhalb der Gruppe ohne Silikose gab es stärkere Abweichungen. So verstarben Arbeiter ohne Silikose an einem AC median 11,6 Jahre nach der letzten Quarzexposition und im Mittel 13,7 Jahre. Unter den Fällen mit SqLC lag dieser Parameter median bei 12,6

Jahren und im Mittel bei 13,6 Jahren. Bei Uranbergarbeitern mit SCLC lag der mediane Wert bei 10,0 Jahren bzw. im Mittel bei 11,8 Jahren. Das lässt darauf schließen, dass eine größere Anzahl an Arbeitern schnell verstarb und nur einige wenige Arbeiter nach Arbeitsende deutlich länger lebten als andere. Eventuell kam es bei den Frühverstorbenen nicht mehr zur Ausprägung einer Silikose. Auch in der Subgruppe der Fälle mit Lungensilikose und SCLC gab es einen deutlichen Unterschied. So lag hier der Median bei 11,6 Jahren, während der Mittelwert bei 12,9 Jahren lag. Bei Arbeitern mit Lymphknotensilikose wurde kein deutlicher Unterschied gesehen (Median 13,3 Jahre; Mittelwert 13,6 Jahre).

Insgesamt unterstützen die Daten den Zusammenhang aus der deskriptiven Statistik zum Alter beim Tode. Auch hier zeigte sich ein früheres Versterben insbesondere der Betroffenen mit SCLC, gefolgt von Arbeitern mit AC, während solche mit SqLC am längsten lebten. Entsprechend zeigte sich die Zeit seit der letzten Exposition verkürzt. Ebenso gab es zwischen den Silikosesubgruppen keinen Unterschied. Eine längere Expositionsdauer war tendenziell mit einer ausgeprägteren Form einer Silikose verbunden. Die Ergebnisse sind im Überblick in Tabelle 2 wiedergegeben.

	AC	SqLC	SCLC	Alle
Ohne Silikose				
<i>Kum. Exposition</i>				
Median (p25;p75)	10.1 (4.3;17.7)	9.7 (5.4;17.5)	12.0 (5.4;20.0)	10.7 (5.3;18.9)
[Mittelwert (SD)]	[12.2 (9.7)]	[11.8 (8.5)]	[13.5 (10.0)]	[12.8 (9.6)]
<i>Expositionsdauer</i>				
Median (p25;p75)	11.7 (5.2;20.8)	10.4 (5.4;20.5)	13.7 (7.0;21.6)	12.5 (6.3;21.3)
[Mittelwert (SD)]	[13.8 (9.8)]	[13.1 (9.1)]	[14.9 (9.4)]	[14.2 (9.4)]
<i>Zeit seit Expositionsende</i>				
Median (p25;p75)	11.6 (1.8;24.3)	12.6 (1.5;22.3)	10.0 (0.2;19.6)	10.8 (0.9;22.1)
[Mittelwert (SD)]	[13.7 (11.9)]	[13.6 (11.5)]	[11.8 (11.4)]	[12.7 (11.6)]
Nur LK-Silikose				
<i>Kum. Exposition</i>				
Median (p25;p75)	13.7 (7.1;21.7)	14.3 (8.2;22.4)	14.4 (7.0;22.0)	14.2 (7.2;22.0)
[Mittelwert (SD)]	[14.8 (10.1)]	[15.3 (9.1)]	[15.3 (9.3)]	[15.1 (9.5)]
<i>Expositionsdauer</i>				
Median (p25;p75)	12.0 (6.1;24.7)	11.1 (6.6;18.6)	14.0 (6.9;23.3)	12.0 (6.5;22.7)
[Mittelwert (SD)]	[15.5 (11.1)]	[13.1 (8.8)]	[15.2 (9.8)]	[14.7 (10.0)]
<i>Zeit seit Expositionsende</i>				
Median (p25;p75)	13.9 (2.5;26.3)	17.5 (9.4;25.9)	13.3 (0.9;23.4)	14.9 (3.4;24.6)
[Mittelwert (SD)]	[14.8 (11.9)]	[17.3 (10.7)]	[13.6 (11.5)]	[15.1 (11.5)]
Lungensilikose				
<i>Kum. Exposition</i>				
Median (p25;p75)	20.3 (12.2;27.0)	21.3 (14.6;27.9)	21.4 (14.1;27.6)	21.2 (13.5;27.6)
[Mittelwert (SD)]	[19.6 (9.9)]	[21.4 (9.6)]	[21.3 (10.1)]	[20.8 (9.9)]
<i>Expositionsdauer</i>				
Median (p25;p75)	12.3 (6.7;21.7)	12.7 (7.7;20.4)	14.2 (8.5;22.3)	13.3 (7.9;21.7)
[Mittelwert (SD)]	[14.8 (9.9)]	[14.8 (9.0)]	[15.7 (9.1)]	[15.2 (9.3)]
<i>Zeit seit Expositionsende</i>				
Median (p25;p75)	16.6 (6.3;25.5)	15.0 (6.6;23.0)	11.6 (1.5;22.4)	14.1 (4.0;23.4)
[Mittelwert (SD)]	[16.0 (11.0)]	[15.1 (10.2)]	[12.9 (11.1)]	[14.5 (10.9)]
Alle				
<i>Kum. Exposition</i>				
Median (p25;p75)	15.6 (8.1;24.2)	17.2 (10.1;25.2)	17.2 (8.7;24.6)	16.8 (8.8;24.6)
[Mittelwert (SD)]	[16.5 (10.4)]	[17.9 (10.2)]	[17.5 (10.6)]	[17.3 (10.4)]
<i>Expositionsdauer</i>				
Median (p25;p75)	12.2 (6.2;22.2)	12.0 (6.7;20.1)	14.1 (7.9;22.2)	12.9 (7.0;21.7)
[Mittelwert (SD)]	[14.6 (10.1)]	[14.1 (9.0)]	[15.3 (9.3)]	[14.8 (9.5)]
<i>Zeit seit Expositionsende</i>				
Median (p25;p75)	15.0 (3.1;25.3)	15.0 (5.1;23.7)	10.9 (0.9;21.8)	13.3 (2.6;23.3)
[Mittelwert (SD)]	[15.1 (11.5)]	[15.0 (10.7)]	[12.6 (11.3)]	[14.0 (11.2)]

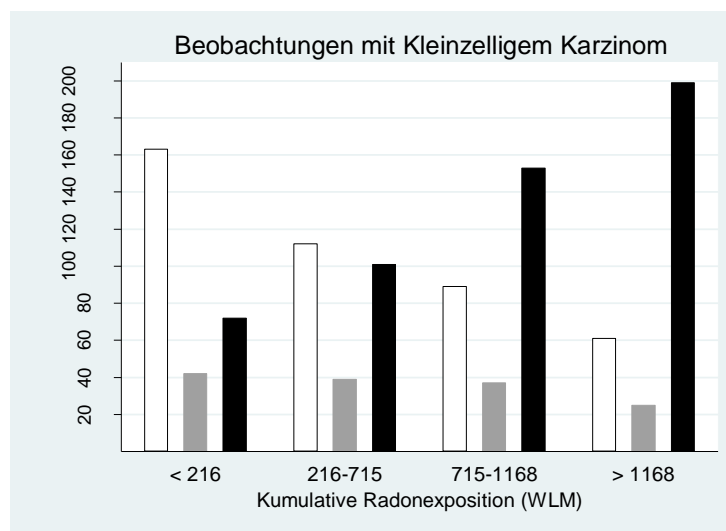
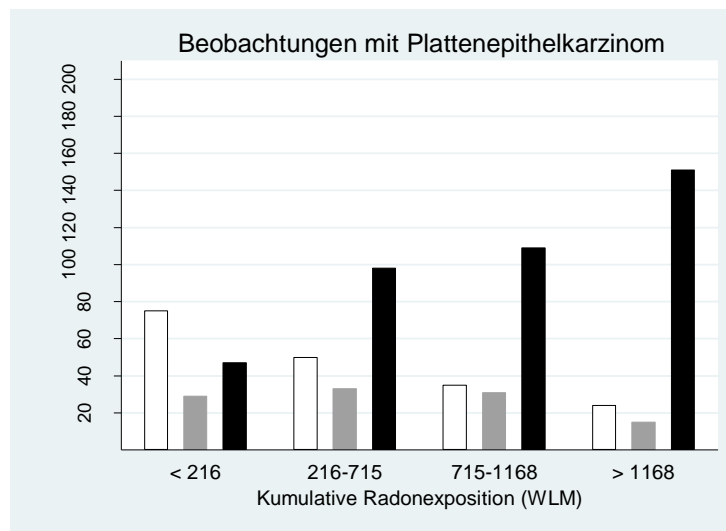
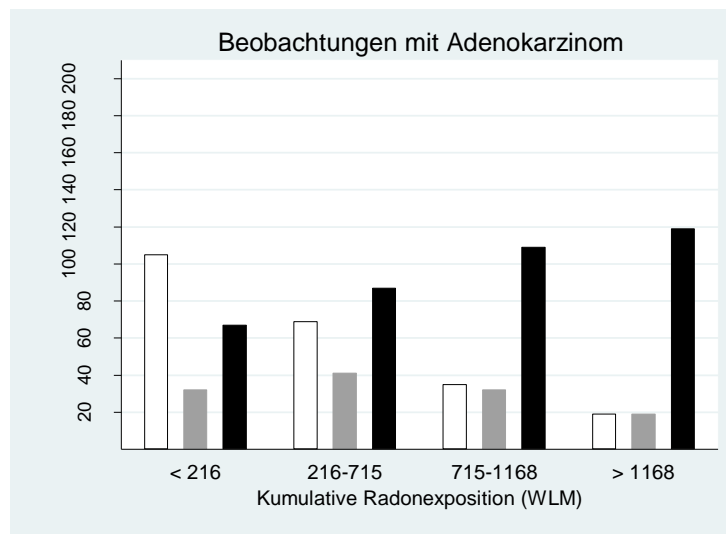
Tabelle 2: Quarzexposition in den Tumor- und Silikosegruppen - Kumulative Exposition in mg/m³ x Jahr, Expositionsdauer in Jahren, Zeit seit Expositionsende in Jahren

Die kumulative Quarzexposition bewegte sich in der Studienpopulation zwischen 0 und 65,4 mg/m³ x Jahr. Als Hauptergebnis der Publikation zeigte sich, dass die Tumorverteilungen unter Lymphknotensilikotikern den Tumorverteilungen unter Lungensilikotikern ähnlicher sind als denen unter Nichtsilikotikern. Weiterhin zeigte sich unabhängig vom Silikosestatus über ansteigende kumulative Quarzexpositionen eine Abnahme der Häufigkeit des AC mit entsprechender Zunahme der Anteile von SCLC und insbesondere des SqLC. So sank der Anteil des AC unter ansteigenden Quarzexpositionen für Nichtsilikotiker von 26,1% auf 22,1%, während die entsprechenden Anteile für Lymphknotensilikotiker 32,0% bis 27,1% und für Lungensilikotiker 30,1% bis 25,4% betrugen. Für das SqLC zeigten sich für Nichtsilikotiker Anteile von 23,1% bis 26,4% im Vergleich zu Lymphknotensilikotikern mit 28,6% bis 32,8% und Lungensilikotikern mit 29,8% bis 34,0%. Für SCLC ergaben sich abschließend für die Gruppe der Nichtsilikotiker Werte zwischen 50,8% und 51,5%, während sich für Lymphknotensilikotiker Anteile zwischen 39,5% und 40,1% und für Lungensilikotiker zwischen 40,2% und 40,6% zeigten. Für weitere Ausführungen sei auch auf Table 3 bzw. Figure 3 der Publikation verwiesen.

3.3 Die Radon-Exposition

Die Fragestellung, ob sich die histologischen Tumortypen unter Lymphknotensilikotikern von anderen Silikosegruppen unterscheiden, soll im Rahmen dieser Dissertation auch auf Radon aufgrund seiner Wirkung als Ko-Karzinogen ausgedehnt werden. Ein Einfluss von Radon auf die Entwicklung und das Fortschreiten einer Lungensilikose ist nicht bekannt. Es soll im Weiteren daher nur eine schwerpunktmäßige Subgruppenanalyse der Radonexposition erfolgen.

Beim Vergleich aller Beobachtungen innerhalb der Subpopulation zeigte sich über die Quartile der kumulativen Radonexposition hinweg und bei allen drei Tumorentitäten eine Zunahme der beobachteten Fälle mit Lungensilikose zu Lasten der Fälle ohne Silikose. Annehmbar ist, dass eine Radonexposition stets mit einer gewissen Quarzexposition verbunden war, so dass eine erhöhte Radonexposition indirekt mit der Entwicklung einer Lungensilikose assoziiert war. Der Anteil der Arbeiter ohne Silikose nahm bei allen Tumortypen ab dem ersten Quartil ab (vgl. Abbildung 1). Entsprechend nahmen die Anteile derer mit Lungensilikose zu. Der Anteil der Lymphknotensilikose verblieb demgegenüber vergleichsweise konstant mit jedoch tendenzieller Abnahme bei hohen Expositionen.



Ohne Silikose
 Ausschließlich Lymphknotensilikose
 Lungensilikose

Abbildung 1 – Beobachtete Anzahl von Uranbergarbeitern nach dem Typ der Silikose, festgehalten in den Quartilen der kumulativen Radonexposition

Im Median war die Studienpopulation einer kumulativen Radonexposition von 715 WLM ausgesetzt. Dabei zeigte sich eine Zunahme der Gesamtexposition von Arbeitern ohne Silikose (378 WLM) über solche nur mit Lymphknotensilikose (546 WLM) bis zu Bergleuten mit Lungensilikose (938 WLM). Innerhalb der Tumorgruppen waren ähnlich der kumulativen Quarzexposition Arbeiter mit SqLC (757 WLM) im Median am höchsten exponiert, dicht gefolgt von Wismut-Arbeitern mit SCLC (750 WLM). Arbeiter mit AC waren im Median deutlich weniger exponiert (616 WLM). Der Median der Radon-Expositionsdauer der Studienpopulation lag bei 10,1 Jahren. Es fand sich weiterhin eine Zunahme der Expositionsdauer von Wismut-Arbeitern ohne Silikose (8,2 Jahre) über Arbeiter mit Lymphknotensilikose (9,2 Jahre) bis zu solchen mit Lungensilikose (11,3 Jahre). Auch hier zeigte sich damit eine Ähnlichkeit zum Verlauf der Dauer der Quarzexposition. Innerhalb der Tumorgruppen zeigte sich bei Arbeitern mit SCLC im Median eine längere Expositionsdauer von 10,6 Jahren als bei Wismut-Arbeitern mit SqLC (9,6 Jahre) oder mit AC (9,2 Jahre). Ein ähnlicher Zusammenhang war ebenfalls bei der Quarzexposition gefunden worden. Die Zeit seit der letzten Radonexposition lag für die Studienpopulation im Median bei 15,7 Jahren. Die Gruppe der Arbeiter ohne Silikose zeigte dabei mit 12,4 Jahren die kürzeste Zeit. Arbeiter mit Lymphknotensilikose (17,7 Jahre) oder mit Lungensilikose (16,8 Jahre) lebten vergleichsweise deutlich länger nach Ende der Exposition. Damit zeigte sich auch hier das Ergebnis ähnlich dem der Quarzexposition. Innerhalb der histologischen Tumortypen zeigte sich die längste Zeit seit Expositionsende für AC (17,3 Jahre) bzw. SqLC (16,9 Jahre), während Arbeiter mit SCLC am schnellsten verstarben (13,4 Jahre), was sich ebenfalls analog bei der kumulativen Quarzexposition gezeigt hatte. Die Ergebnisse für die Radonexpositionsvariablen sind für alle Subgruppen in Tabelle 3 dargestellt.

	AC	SqLC	SCLC	Alle
Ohne Silikose				
<i>Kum. Exposition</i>				
Median (p25;p75)	274 (11;695)	366 (56;840)	433 (61;952)	378 (41;856)
[Mittelwert (SD)]	[431 (479)]	[524 (541)]	[576 (589)]	[525 (553)]
<i>Expositionsduer</i>				
Median (p25;p75)	6.7 (2.1;14.1)	6.7 (2.8;15.4)	9.8 (3.8;16.6)	8.2 (3.0;15.7)
[Mittelwert (SD)]	[8.8 (7.8)]	[9.1 (7.9)]	[10.8 (8.3)]	[9.9 (8.1)]
<i>Zeit seit Expositionsende</i>				
Median (p25;p75)	14.8 (3.0;25.5)	14.4 (3.8;22.4)	10.8 (0.3;21.5)	12.4 (1.9;23.3)
[Mittelwert (SD)]	[15.0 (11.8)]	[14.7 (11.1)]	[12.4 (11.5)]	[13.6 (11.6)]
Nur LK-Silikose				
<i>Kum. Exposition</i>				
Median (p25;p75)	521 (181;922)	604 (181;997)	543 (169;1053)	546 (173;994)
[Mittelwert (SD)]	[614 (502)]	[681 (609)]	[681 (606)]	[659 (575)]
<i>Expositionsduer</i>				
Median (p25;p75)	8.5 (3.8;18.2)	9.5 (4.0;14.5)	9.8 (4.7;17.4)	9.2 (4.2;16.7)
[Mittelwert (SD)]	[11.5 (9.6)]	[10.2 (7.2)]	[11.6 (8.4)]	[11.1 (8.5)]
<i>Zeit seit Expositionsende</i>				
Median (p25;p75)	16.6 (5.5;27.1)	18.1 (10.2;26.5)	17.5 (6.1;23.8)	17.7 (6.4;26.1)
[Mittelwert (SD)]	[16.2 (11.6)]	[18.1 (10.6)]	[15.9 (11.0)]	[16.6 (11.1)]
Lungensilikose				
<i>Kum. Exposition</i>				
Median (p25;p75)	863 (405;1296)	936 (527;1460)	970 (563;1377)	938 (497;1376)
[Mittelwert (SD)]	[914 (648)]	[1013 (649)]	[1006 (629)]	[981 (641)]
<i>Expositionsduer</i>				
Median (p25;p75)	10.7 (6.1;16.8)	11.0 (6.5;16.9)	12.0 (7.6;17.6)	11.3 (6.7;17.1)
[Mittelwert (SD)]	[12.3 (8.1)]	[12.1 (7.4)]	[13.2 (7.8)]	[12.6 (7.8)]
<i>Zeit seit Expositionsende</i>				
Median (p25;p75)	18.5 (10.4;25.6)	17.2 (10.4;23.9)	14.3 (5.6;23.3)	16.8 (8.8;24.0)
[Mittelwert (SD)]	[17.8 (9.9)]	[17.2 (9.3)]	[14.9 (10.6)]	[16.5 (10.1)]
Alle				
<i>Kum. Exposition</i>				
Median (p25;p75)	616 (156;1093)	757 (276;1254)	750 (209;1193)	715 (216;1168)
[Mittelwert (SD)]	[713 (615)]	[833 (653)]	[796 (643)]	[782 (639)]
<i>Expositionsduer</i>				
Median (p25;p75)	9.2 (4.2;16.3)	9.6 (5.3;16.4)	10.6 (5.6;17.2)	10.1 (5.2;16.7)
[Mittelwert (SD)]	[11.1 (8.4)]	[11.0 (7.6)]	[12.0 (8.1)]	[11.5 (8.1)]
<i>Zeit seit Expositionsende</i>				
Median (p25;p75)	17.3 (7.0;25.8)	16.9 (9.5;24.1)	13.4 (3.2;23.0)	15.7 (6.0;24.1)
[Mittelwert (SD)]	[16.7 (10.9)]	[16.6 (10.1)]	[14.1 (11.1)]	[15.6 (10.8)]

Tabelle 3: Radonexposition in den Tumor- und Silikosegruppen - Kumulative Exposition in WLM, Expositionsduer in Jahren, Zeit seit Expositionsende in Jahren

Die kumulative Radonexposition bewegte sich in der Studienpopulation zwischen 0 und 3182 WLM. Entsprechend wurde das Regressionsmodell für Radon in den Grenzen von 0 bis 3250 WLM geschätzt. Für die Quartile ergab sich p25 = 216 WLM, p50 = 715 WLM sowie p75 = 3182 WLM. Die Kovariablen entsprachen denen aus dem Quarzmodell, der Median für Quarz lag weiterhin bei 16,8 mg/m³ x Jahr.²⁵ Tabelle 4 und Abbildung 2 geben die Ergebnisse des Modells wieder.

	AC		SqLC		SCLC	
	%	95% KI	%	95% KI	%	95% KI
Ohne Silikose						
p0	28.6	[24.20, 33.01]	21.8	[18.03, 25.51]	46.6	[44.81, 54.44]
p25	27.5	[23.69, 31.32]	22.4	[18.98, 25.84]	50.1	[45.83, 54.34]
p50	25.1	[21.85, 28.28]	23.9	[20.68, 27.12]	51.0	[47.27, 54.81]
p75	23.0	[19.36, 26.58]	25.3	[21.40, 29.12]	51.8	[47.31, 56.23]
p100	15.1	[7.97, 22.27]	31.4	[19.74, 42.99]	53.5	[41.11, 65.92]
Nur LK-Silikose						
p0	34.9	[28.84, 40.86]	26.8	[21.50, 32.12]	38.3	[32.40, 44.26]
p25	33.6	[28.13, 39.03]	27.7	[22.62, 32.69]	38.8	[33.23, 44.31]
p50	30.7	[25.89, 35.56]	29.6	[24.73, 34.49]	39.7	[34.46, 44.88]
p75	28.2	[23.17, 33.32]	31.4	[25.93, 36.86]	40.4	[34.67, 46.05]
p100	18.7	[10.00, 27.45]	39.3	[26.08, 52.43]	42.0	[29.35, 54.69]
Lungensilikose						
p0	32.8	[28.20, 37.45]	28.0	[23.83, 32.22]	39.1	[34.57, 43.73]
p25	31.6	[27.70, 37.45]	28.9	[25.20, 32.54]	39.5	[35.59, 43.50]
p50	28.8	[25.87, 31.77]	30.8	[27.79, 33.87]	40.3	[37.16, 43.54]
p75	26.4	[23.13, 29.73]	32.6	[29.01, 36.21]	41.0	[37.26, 44.65]
p100	17.4	[9.76, 24.97]	40.4	[28.25, 52.55]	42.2	[30.63, 53.86]

Tabelle 4: Relative Anteile als Ergebnisse des Regressionsmodells an verschiedenen Quantilen der kumulativen Radonexposition mit 95%-KI

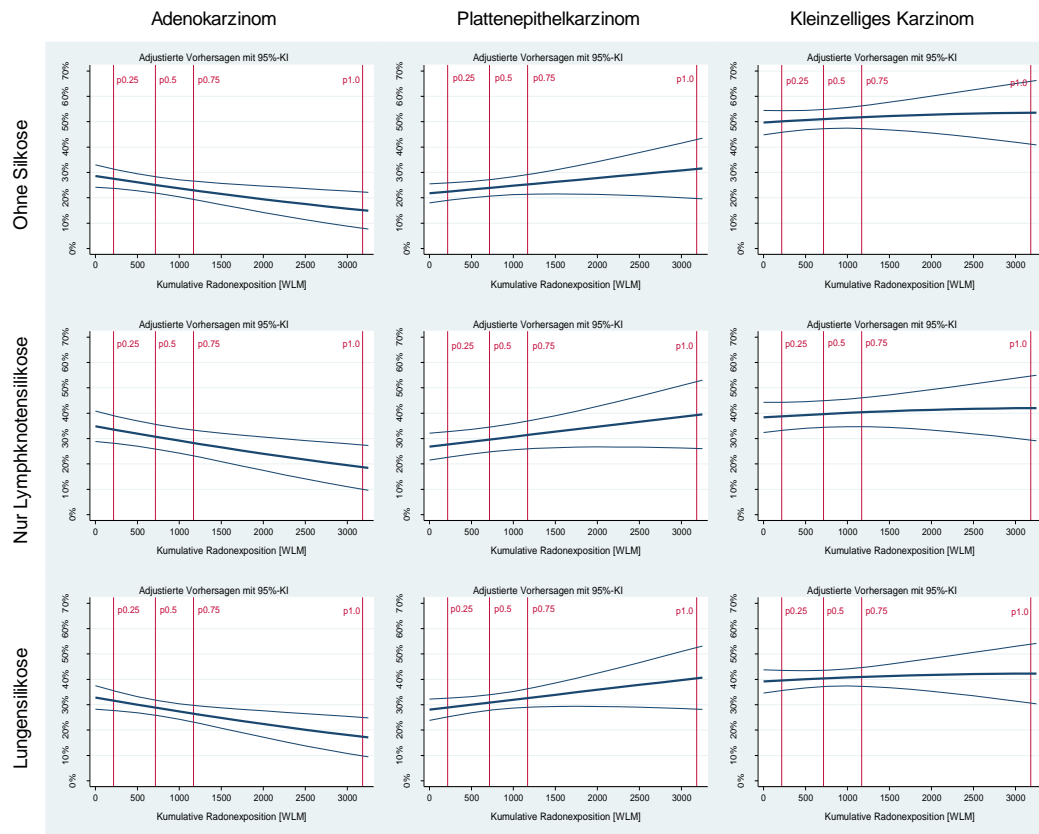


Abbildung 2 - Relative, geschätzte Anteile mit 95%-Konfidenzintervallen für Uranbergarbeiter ohne Silikose, mit ausschließlicher Lymphknotensilikose sowie mit Lungensilikose, die an einem AC, SqLC oder SCLC verstorben waren an ansteigenden kumulativen Radonexpositionen mit 25%, 50%, 75% und 100% Quartilen der kumulativen Radonexpositionen der Studienpopulation

Es zeigte sich wie im Quarzmodell eine größere Ähnlichkeit zwischen Arbeitern mit Lymphknotensilikose und solchen mit Lungensilikose im Vergleich zu Arbeitern ohne Silikose. Speziell für AC ergab das Modell über den Bereich der beobachteten kumulativen Radonexposition einen Anteil von 28,6% bis 15,1% für Arbeiter ohne Silikose wohingegen für Bergleute mit Lymphknotensilikose ein Anteil von 34,9% bis 18,7% bzw. für Wismut-Angehörige mit Lungensilikose ein Anteil von 32,8% bis 17,4% berechnet wurde. Im Fall des SqLC ergab sich für die Arbeiter ohne Silikose ein Bereich von 21,8% bis 31,4%, währenddessen für solche mit Lymphknotensilikose Anteile von 26,8% bis 39,3% und für Arbeiter mit Lungensilikose von 28,0% bis 40,4% als Ergebnis standen. Für das SCLC konnte für Arbeiter ohne Silikose ein relativer Anteil von 46,6% bis 53,5% gezeigt werden, wohingegen sich für Bergarbeiter mit Lymphknotensilikose ein Anteil von 38,3% bis 42,0% und für Arbeiter mit Lungensilikose ein Anteil von 39,1% bis 42,2% ergab.

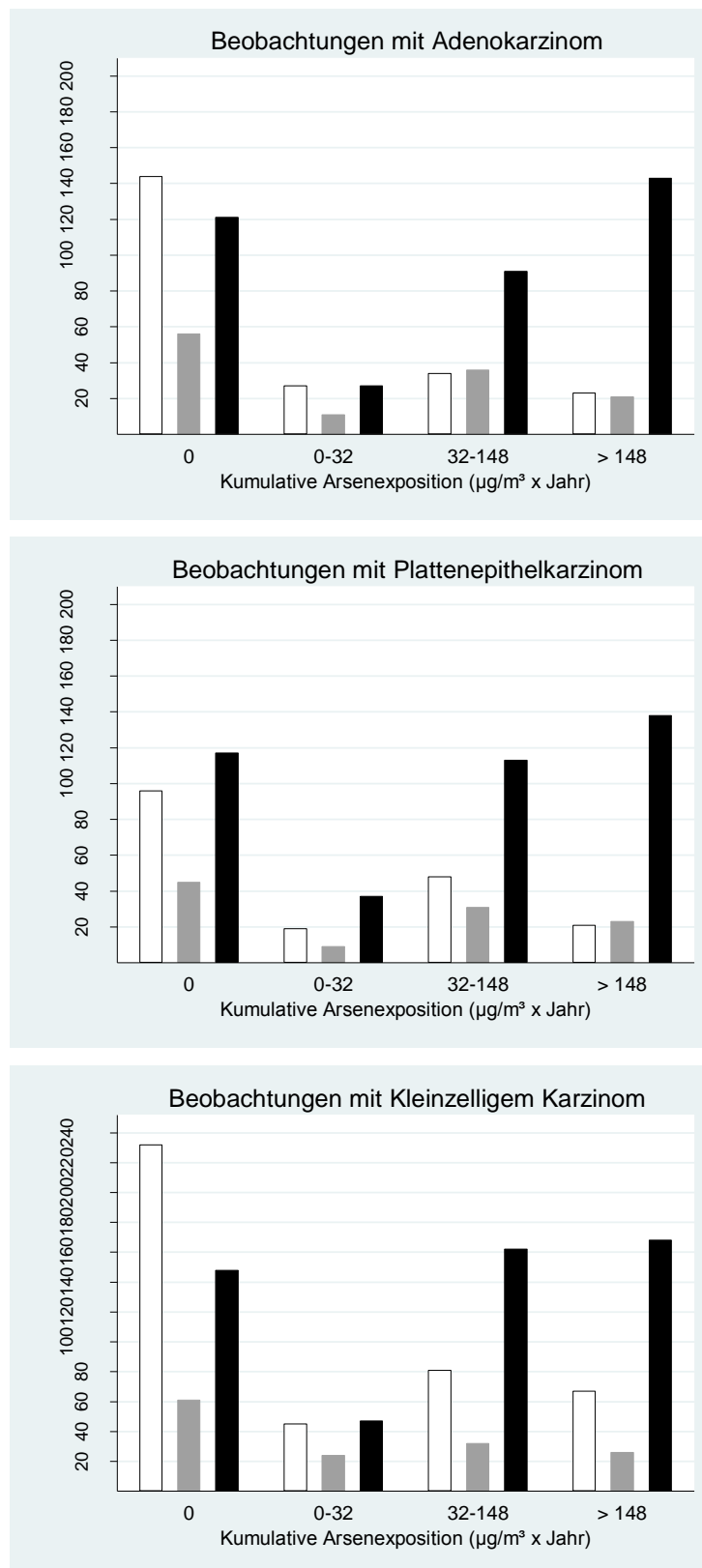
Anders als in der publizierten Schätzung für Quarz kam es hier zu einer vergleichsweisen überproportionalen Verschiebung der Anteile der Tumorentitäten. So

zeigte sich für das SqLC eine deutlichere Zunahme des Anteils mit steigender kumulativer Radonexposition sowie auch bei schwererem Silikosestadium als dies im Quarzmodell der Fall war. Ebenso nahm der Anteil des AC im gleichen Moment deutlicher zu Gunsten des SqLC-Anteils ab. Das SCLC stellte weiterhin den größten Anteil in jeder Silikosegruppe ähnlich dem Quarzmodell. Unter hohen Radonexpositionen waren die Anteile des SqLC und des SCLC dann beinahe gleich. Entsprechend der Datendichte als Grundlage der Schätzung waren die Konfidenzintervalle in den mittleren Bereichen am geringsten und nahmen sowohl bei hohen und niedrigen Expositionen deutlich zu.

3.4 Die Arsen-Exposition

Wie bei den Charakteristiken der Radonexpositionsdaten ausgeführt, soll nun auch Arsen als weiteres Ko-Karzinogen mit seinem Einfluss auf die Tumorverteilungen betrachtet werden. Für Arsen ist ebenfalls kein Einfluss auf die Entwicklung verschiedener Silikosestadien bekannt. Es soll deshalb ebenfalls nur eine schwerpunktmäßige Analyse der Expositionsdaten erfolgen.

Die Auswertung der Subpopulation ergab, dass 1.020 von 2.524 Uranbergarbeitern der Studienpopulation überhaupt keine Exposition gegenüber Arsen während ihrer Tätigkeit hatten. Um die Vergleichbarkeit mit der Publikation und der unter 3.2 und 3.3 genannten Ergebnisse zu gewährleisten, wurde wiederum eine Aufteilung in Quartile bezüglich der kumulativen Arsenexposition für jeden Silikose- und Tumortyp vorgenommen (vgl. Abbildung 3). Es zeigte sich, dass auch hier der Anteil der Arbeiter mit Lungensilikose bei höheren Arsenexpositionen zunimmt. Es muss auch hier davon ausgegangen werden, dass eine Arsenexposition stets mit einer gewissen Quarzexposition verbunden war. Der Anteil der Arbeiter ohne Silikose war dementsprechend im ersten Quartil ohne Arsenexposition auch am höchsten und nahm unter steigenden Arsenexpositionen tendenziell ab. Der Anteil der Bergleute mit Lymphknotensilikose schwankte ohne klare Tendenz auf niedrigem Level, vergleichbar mit den Ergebnissen der Auswertung der Quarz- und Radonexposition.



Ohne Silikose
 Ausschließlich Lymphknotensilikose
 Lungensilikose

Abbildung 3 – Beobachtete Anzahl von Uranbergarbeitern nach dem Typ der Silikose, festgehalten in den Quartilen der kumulativen Arsenexposition

Die mediane kumulative Arsenexposition lag bei $31,6 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$ (vgl. Tabelle 5), der Mittelwert bei $105 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$. Die mediane kumulative Arsenexposition stieg von der Gruppe der Arbeiter ohne Silikose ($0 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$) über solche mit ausschließlich Lymphknotensilikose ($16,8 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$) bis hin zu den Bergleuten mit Lungensilikose ($75 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$) an. Innerhalb der Tumorgruppen fiel die Gruppe der Verstorbenen mit SqLC als besonders mit Arsen belastet auf ($39,8 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$). Deutlich geringere Expositionen waren in der Gruppe der Uranbergarbeiter mit SCLC ($29,7 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$) und AC ($19,9 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$) nachweisbar. Damit waren verglichen mit den Quarz- und Radonexpositionen auch hier Arbeiter mit SqLC am höchsten exponiert. Bergleute mit SCLC zeigten jedoch eine größere Abweichung von der größten medianen kumulativen Exposition als dies bei Quarz oder Radon der Fall gewesen war. Weiter zeigte sich eine Zunahme der medianen Expositionsdauer von Bergleuten ohne Silikose (0 Jahre) über solche mit ausschließlich Lymphknotensilikose (0,5 Jahre) bis hin zu denen mit Lungensilikose (2,2 Jahre). Dieser Verlauf war auch bei Quarz und Radon schon ähnlich gesehen worden. Bei den Tumorgruppen war die Gruppe mit SqLC (1,24 Jahre) erstmalig führend, gefolgt von den Gruppen mit SCLC (1,0 Jahre) und AC (0,6 Jahre). Damit zeigte sich hier ein deutlicher Unterschied. Gegenüber Quarz und Radon waren Arbeiter mit SCLC median am längsten exponiert gewesen. Insgesamt waren die Arsenexpositionszeiten zudem deutlich kürzer als gegenüber Quarz oder Radon.

Der Zeitpunkt des letzten Arsenkontaktes lag bei Bergarbeitern mit Lungensilikose (17,7 Jahre) länger zurück als bei jenen mit alleiniger Lymphknotensilikose (10,6 Jahre) oder solchen ohne Silikose (0 Jahre). Auch hier ergab sich damit ein Unterschied zur Quarz- bzw. Radonexposition. Bezüglich der Arsenexposition zeigten Uranbergarbeiter mit Lymphknotensilikose eine deutlich kürzere Zeit seit der letzten Exposition als dies bei Quarz oder Radon der Fall gewesen war. Zudem unterschieden sie sich deutlicher von Arbeitern mit Lungensilikose hinsichtlich der Zeit seit der letzten Exposition. Die Zeit seit der letzten Arsenexposition war unter Uranbergarbeitern mit SqLC am größten (16,3 Jahre), während an zweiter Stelle die Gruppe mit AC (11,1 Jahre) mit einer deutlich kürzeren Zeit als nach Quarz- oder Radonexposition folgte. Die Gruppe mit SCLC zeigte wiederum die kürzeste Zeit seit dem letzten Arsenkontakt (9,7 Jahre).

	AC	SqLC	SCLC	Alle
Ohne Silikose				
<i>Kum. Exposition</i>				
Median (p25;p75)	0 (0;31.0)	0 (0;54.9)	0 (0;81.0)	0 (0;59.6)
[Mittelwert (SD)]	[37.5 (84.5)]	[52.9 (97.5)]	[63.0 (114.5)]	[53.8 (104)]
<i>Expositionsdauer</i>				
Median (p25;p75)	0 (0;1.1)	0 (0;2.1)	0 (0;2.9)	0 (0;2.1)
[Mittelwert (SD)]	[1.2 (2.7)]	[1.6 (2.9)]	[2.0 (3.5)]	[1.7 (3.2)]
<i>Zeit seit Expositionsende</i>				
Median (p25;p75)	0 (0;17.6)	0 (0;21.0)	0 (0;17.7)	0 (0;18.4)
[Mittelwert (SD)]	[8.1 (12.3)]	[10.3 (12.3)]	[8.7 (11.9)]	[8.9 (12.1)]
Nur LK-Silikose				
<i>Kum. Exposition</i>				
Median (p25;p75)	7.1 (0;95.4)	32.9 (0;126.7)	12.7 (0;103.3)	16.8 (0;104)
[Mittelwert (SD)]	[79.6 (141.9)]	[91.5 (139.2)]	[74.8 (114.5)]	[81 (131)]
<i>Expositionsdauer</i>				
Median (p25;p75)	0.3 (0;2.7)	0.9 (0;3.6)	0.4 (0;3.3)	0.5 (0;3.2)
[Mittelwert (SD)]	[2.1 (3.8)]	[2.5 (3.7)]	[2.3 (3.8)]	[2.3 (3.8)]
<i>Zeit seit Expositionsende</i>				
Median (p25;p75)	12.6 (0;28.8)	10.1 (0;28.3)	10.8 (0;24.9)	10.6 (0;27.7)
[Mittelwert (SD)]	[14.1 (14.3)]	[13.9 (14.3)]	[13.0 (13.5)]	[13.6 (13.9)]
Lungensilikose				
<i>Kum. Exposition</i>				
Median (p25;p75)	77.8 (0;246.7)	75.9 (0;228.3)	73.8 (0;212.3)	75.0 (0;223)
[Mittelwert (SD)]	[144.3 (175.6)]	[143.0 (178.8)]	[144.6 (190.0)]	[144 (182)]
<i>Expositionsdauer</i>				
Median (p25;p75)	2.2 (0;5.2)	2.2 (0;4.9)	2.1 (0;5.1)	2.2 (0;5.0)
[Mittelwert (SD)]	[3.4 (4.1)]	[3.2 (3.5)]	[3.3 (3.6)]	[3.3 (3.7)]
<i>Zeit seit Expositionsende</i>				
Median (p25;p75)	17.6 (0;26.6)	18.7 (0;25.9)	16.7 (0;25.3)	17.7 (0;25.9)
[Mittelwert (SD)]	[15.6 (12.7)]	[16.3 (12.4)]	[15.1 (12.3)]	[15.6 (12.5)]
Alle				
<i>Kum. Exposition</i>				
Median (p25;p75)	19.9 (0;151)	39.8 (0;159)	29.7 (0;144)	31,6 (0;148)
[Mittelwert (SD)]	[100 (155)]	[111 (160)]	[104 (160)]	[105 (159)]
<i>Expositionsdauer</i>				
Median (p25;p75)	0.6 (0;3.6)	1.24 (0;4.3)	1.0 (0;4.4)	1.0 (0;4.1)
[Mittelwert (SD)]	[2.5 (3.7)]	[2.7 (3.5)]	[2.6 (3.6)]	[2.6 (3.6)]
<i>Zeit seit Expositionsende</i>				
Median (p25;p75)	11.1 (0;25.6)	16.3 (0;25.1)	9.7 (0;23.3)	12.4 (0;24.6)
[Mittelwert (SD)]	[13.1 (13.3)]	[14.4 (12.9)]	[12.4 (12.7)]	[13.1 (12.9)]

Tabelle 5: Arsenexposition in den Tumor- und Silikosegruppen - Kumulative Exposition in $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$, Expositionsdauer in Jahren, Zeit seit Expositionsende in Jahren

Für die Studienpopulation konnte eine kumulative Arsenexposition von 0 bis 1086 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$ beobachtet werden. Das Regressionsmodell für Arsen wurde deshalb in den Grenzen von 0 bis 1100 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$ geschätzt. Für die Quartile ergab sich $p_{25} = 0 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$, $p_{50} = 32 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$ sowie $p_{75} = 148 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$. Die Kovariablen entsprechen denen aus dem Quarzmodell, der Median für Quarz lag weiterhin bei 16,8 $\text{mg}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$.²⁵ In Tabelle 6 und Abbildung 4 sind die Resultate aus dem Schätzmodell dargestellt.

	AC		SqLC		SCLC	
	%	95% KI	%	95% KI	%	95% KI
Ohne Silikose						
p0	25.0	[21.69, 28.30]	24.0	[20.67, 27.29]	51.0	[47.15, 54.91]
p25	25.0	[21.69, 28.30]	24.0	[20.67, 27.29]	51.0	[47.15, 54.91]
p50	25.1	[21.85, 28.28]	23.9	[20.68, 27.12]	51.0	[47.27, 54.81]
p75	25.3	[21.61, 29.06]	23.6	[19.91, 27.28]	51.1	[46.68, 55.46]
p100	27.5	[7.43, 47.64]	21.2	[4.23, 38.27]	51.2	[28.18, 74.25]
Nur LK-Silikose						
p0	30.6	[25.73, 35.54]	29.7	[24.75, 34.67]	39.7	[34.37, 44.94]
p25	30.6	[25.73, 35.54]	29.7	[24.75, 34.67]	39.7	[34.37, 44.94]
p50	30.7	[25.89, 35.56]	29.6	[24.73, 34.49]	39.7	[34.46, 44.88]
p75	31.1	[25.78, 36.34]	29.2	[23.97, 34.52]	39.7	[34.06, 45.33]
p100	33.8	[11.16, 56.43]	26.4	[6.41, 46.30]	39.8	[17.45, 62.25]
Lungensilikose						
p0	28.7	[25.60, 31.87]	30.9	[27.69, 34.17]	40.3	[36.94, 43.73]
p25	28.7	[25.60, 31.87]	30.9	[27.69, 34.17]	40.3	[36.94, 43.73]
p50	28.8	[25.87, 31.77]	30.8	[27.79, 33.87]	40.3	[37.16, 43.54]
p75	29.1	[25.82, 32.47]	30.5	[27.02, 33.89]	40.4	[36.82, 43.97]
p100	31.8	[10.59, 53.01]	27.5	[7.76, 47.31]	40.7	[18.97, 62.36]

Tabelle 6: Relative Anteile als Ergebnisse des Regressionsmodells an verschiedenen Quantilen der kumulativen Arsenexposition mit 95%-KI

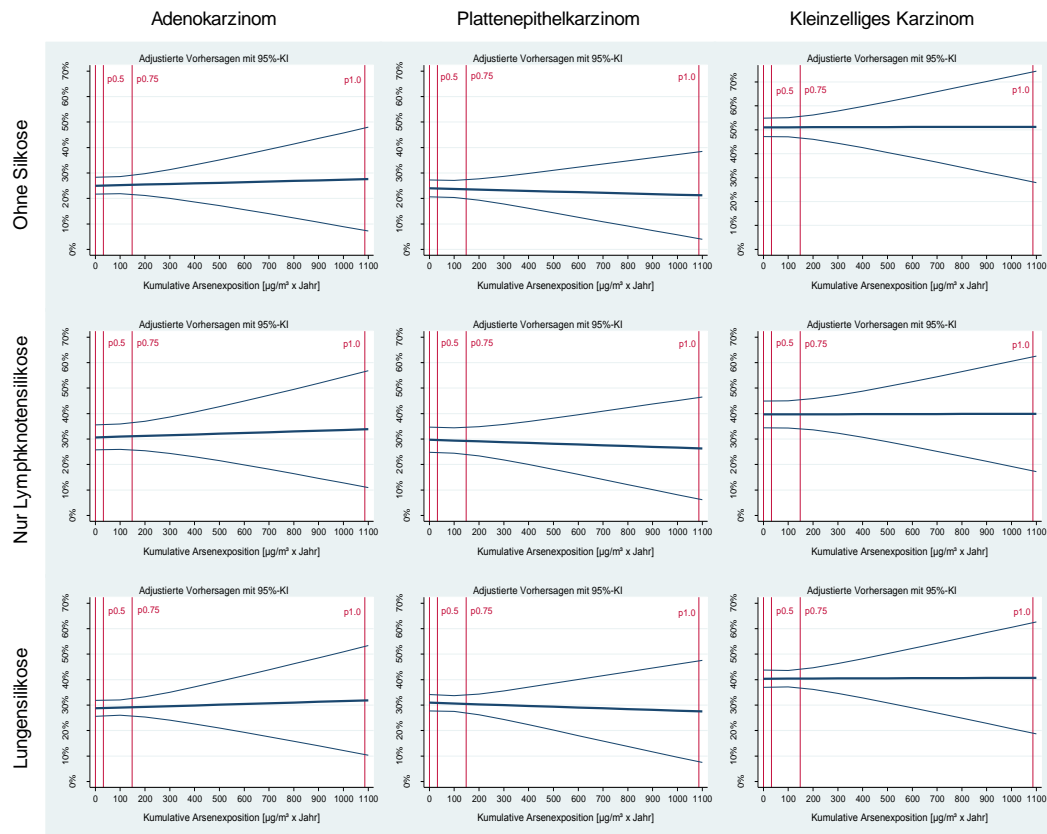


Abbildung 4 - Relative, geschätzte Anteile mit 95%-Konfidenzintervallen für Uranbergarbeiter ohne Silikose, mit ausschließlicher Lymphknotensilikose sowie mit Lungensilikose, die an einem AC, SqLC oder SCLC verstorben waren an ansteigenden kumulativen Arsenexpositionen mit 25%, 50%, 75% und 100% Quartilen der kumulativen Arsenexpositionen der Studienpopulation

Es zeigte sich wie auch in den Schätzungen für Quarz und Radon eine größere Ähnlichkeit zwischen Uranbergarbeitern mit Lymphknotensilikose und den Arbeitern mit Lungensilikose im Vergleich zu der Gruppe ohne Silikose. Für die Gruppe mit AC ergab die Schätzung für Bergleute ohne Silikose einen Anteil von 25,0% bis 27,5%, wohingegen sich für die Gruppe mit ausschließlicher Lymphknotensilikose ein Anteil von 30,6% bis 33,8% bzw. für Arbeiter mit Lungensilikose von 28,7% bis 31,8% ergab. Im Fall des SqLC schätzte das Modell für Arbeiter ohne Silikose einen Anteil von 24,0% bis 21,2%, während für solche mit Lymphknotensilikose der Anteil 29,7% bis 26,4% und für die Gruppe mit Lungensilikose 30,9% bis 28,5% betrug. Der SCLC-Anteil zeigte sich über alle Silikosestadien vergleichsweise wenig von der kumulativen Arsenexposition beeinflusst. Dennoch gab es zwischen den Silikosegruppen Unterschiede, so bewegte sich der Anteil in der Gruppe ohne Silikose zwischen 51,0% und 51,2%. Arbeiter mit ausschließlicher Lymphknotensilikose zeigten einen Anteil von 39,7% bis 39,8%, während das Modell für Uranbergarbeiter mit Lungensilikose Anteile von 40,3% bis 40,7% als Ergebnis schätzte. Aufgrund der hohen Datendichte bei

niedrigen kumulativen Arsenexpositionen und entsprechend wenigen Beschäftigten mit teils deutlich erhöhten Arsenexpositionen ist die Schätzung im kleineren Expositionsbereich mit engeren Konfidenzintervallen sicherer als bei den hohen Expositionen.

Während der Anteil des SCLC im Vergleich zu den beiden Modellen für Quarz und Radon keine größeren Differenzen zeigte, gab es insbesondere bei SqLC und AC Unterschiede. Unter steigender kumulativer Arsenexposition erhöhte sich der Anteil des AC unabhängig des Silikosestadiums, während sich der SqLC-Anteil entsprechend verringerte. Unter steigenden kumulativen Quarz- und Radonexpositionen war der AC-Anteil stets gesunken, während der SqLC-Anteil anstieg. Gerade bei Radon war dieser Effekt sehr deutlich ausgeprägt. Gemeinsam war allen drei kumulativen Expositionen dann weiterhin, dass sich der Anteil von AC und SqLC mit fortschreitender Silikose erhöhte, während sich der SCLC-Anteil tendenziell verringerte.

4. Diskussion

Obwohl die Silikose als Berufserkrankung so alt ist wie der Bergbau selbst, ist die Thematik aktueller denn je. Während in den Industrienationen die Inzidenz durch technischen Fortschritt und Arbeitsschutzmaßnahmen deutlich gesenkt werden konnte, stellt die Silikose insbesondere durch die häufig schwierigen Arbeits- und Lebensverhältnisse in den Entwicklungsländern noch immer eine Gefahr für die Lungenintegrität dar. Obwohl auch auf wissenschaftlicher Ebene erhebliche Fortschritte erzielt werden konnten, sind wichtige Fragen noch immer ungeklärt. Verschiedene Untersuchungen lassen heute den Schluss zu, dass eine Lymphknotensilikose immer einer Lungensilikose vorausgeht. Dieser Zusammenhang wird bei Auswertung pathologischer Daten bestätigt.^{4,5,10} Ebenso unterstreichen Expositionsdaten diesen Zusammenhang. So ist für eine ausschließliche Lymphknotensilikose eine geringere Quarzexposition nötig als für eine Lungensilikose.³ Vor diesem Hintergrund konnte gezeigt werden, dass sich die zu erwartenden histologischen Tumortypen bei Lungensilikose in ihrer Verteilung von Fällen ohne Silikose unterscheiden. Weiterhin gibt es schon länger Hinweise darauf, dass die Höhe der ursächlichen Quarzexposition ebenfalls die zu erwartenden Häufigkeiten modifiziert.³³

Die vorliegende Arbeit hat vor diesem Hintergrund zum Ziel, erstmals die Verteilung der häufigsten Tumorentitäten bei Arbeitern mit ausschließlicher Lymphknotensilikose unter Berücksichtigung der kumulativen Exposition gegenüber Quarz unter Berücksichtigung anderer häufig vorkommender Ko-Karzinogene des Bergbaus, hier Radon und Arsen, zu zeigen. Als Stärke kann sich diese Dissertation auf eine homogene Gruppe von 2.524 Wismut-Uranbergarbeitern stützen. Im Rahmen einer postmortalen Sektion konnte für diese Arbeiter nicht nur ein Lungentumor als Todesursache festgestellt werden. Es wurde zusätzlich eine unabhängige Evaluation durch drei Referenzpathologen hinsichtlich des Stadiums einer eventuellen Lungensilikose und des histologischen Types des Lungentumors durchgeführt. Zum Einschluss in die Studienpopulation mussten mindestens zwei der drei Urteile der Referenzpathologen übereinstimmen. Hier zeigte sich insbesondere bei den Beurteilungen zu den Typen der Lungentumoren eine gute Übereinstimmung.¹¹⁰ In Vorpublikationen war gezeigt worden, dass striktere Einschlusskriterien im Sinne der Übereinstimmung von mindestens drei Pathologennurteilen keine Ergebnisänderung

nach sich ziehen. Daraus lässt sich schließen, dass Fehlklassifikationen der histologischen Tumortypen nur eine untergeordnete Rolle spielen.^{91,94} Deshalb wurde hier auf eine Berechnung der Ergebnisse für mindestens drei übereinstimmende Urteile der Referenzpathologen verzichtet.

Darüber hinaus wurden die referenzpathologischen Ergebnisse mit ausführlichen Arbeitsexpositionsdaten gegenüber führenden Lungenkarzinogenen zusammengeführt. Auf dieser Grundlage ermöglichte der Datensatz eine differenzierte Aussage über die Beeinflussung der Tumorverteilungen unter verschiedenen Expositionen für die verschiedenen Silikosestadien. Weitere Überlegungen zur Modelloptimierung, so z.B. die Verwendung des AIC, sind bereits diskutiert worden.²⁵ Von Nachteil zeigten sich die unvollständigen Daten zum Rauchverhalten der Arbeiter. Bei einem sehr hohen Anteil von dokumentierten Rauchern ist ein quantitativ erhebliches Confounding jedoch unwahrscheinlich.^{25,106} Bekannt ist indes, dass Rauchen die Wahrscheinlichkeit für jeden der histologischen Tumortypen erhöht. Im Allgemeinen fördert Nikotinkonsum bevorzugt die Entstehung eines SCLC, gefolgt von einem SqLC und schließlich einem AC.¹¹¹

In der Publikation zeigte sich das SCLC als das häufigste Karzinom, sowohl in der Anzahl der Beobachtungen in der Studienpopulation als auch in der Auftretenswahrscheinlichkeit im Schätzmodell. Darauf folgten AC und SqLC im Schätzmodell abhängig von der betrachteten Höhe der Quarzexposition. Weiterhin trat der Einfluss der kumulativen Quarzexposition auf die Verteilung der histologischen Tumortypen im Expositions- bzw. Schätzbereich des Modells hinter die Unterschiede zwischen den Silikosestadien zurück. Insgesamt ähnelten die geschätzten Wahrscheinlichkeiten für die Tumorentitäten für Arbeiter mit ausschließlich Lymphknotensilikose den Wahrscheinlichkeiten in der Gruppe mit Lungensilikose mehr als denen in der Gruppe ohne Silikose.

In den weiteren Berechnungen für Radon im Rahmen dieser Arbeit zeigte sich wiederum eine ähnlichere Verteilung der Tumorentitäten zwischen Bergleuten mit Lymphknotensilikose bzw. Lungensilikose im Vergleich zu der Gruppe ohne Silikose. Im Falle des AC zeigte sich unter der Gruppe mit Lymphknotensilikose wie auch schon im Quarzmodell der höchste Anteil im Vergleich zu den anderen Silikoseformen unabhängig von der Höhe der kumulativen Radonexposition. Unterdessen entsprachen die Anteile der Lymphknotensilikose bei SqLC und SCLC auch quantitativ

dem Status eines Zwischenstadiums. Auch im Radonmodell war das SCLC das Karzinom mit der durchgehend höchsten Auftretenswahrscheinlichkeit. Die Radonexposition war bei einem Median von 715 WLM in der Studienpopulation vergleichsweise sehr hoch. In Deutschland besteht bereits ab einer arbeitsbedingten Exposition von 200 WLM ein Entschädigungsanspruch bei der Diagnose eines Lungentumors.¹¹²

Insgesamt war der Einfluss der kumulativen Radonexposition größer als der Einfluss des klinischen Status der Silikose. Es zeigte sich unter steigender Radonexposition ein im Vergleich zum Quarzmodell überproportionaler Anstieg des SqLC zu Lasten des AC-Anteils, besonders dann, wenn gleichzeitig eine Form der Silikose vorlag. Innerhalb des SCLC zeigte sich unter steigenden Radonexpositionen ein kleinerer Anstieg des relativen Anteils, der jedoch noch vergleichsweise größer war als im Quarz-Modell. Lag keine Silikose vor, so ließ sich im Vergleich zu anderen Silikosestadien ein SCLC relativ häufiger beobachten. Der Anteil des AC nahm bei fortschreitender Silikose zu. Dies wurde jedoch bei steigender Radonexposition durch einen abnehmenden AC-Anteil deutlich überkompensiert, weshalb der AC-Anteil bei hohen Radonexpositionen in allen Silikosestadien am geringsten war. Insgesamt werden damit die einleitend zitierten Studien im Ergebnis bestätigt.^{94,95} Eine erhöhte Radonexposition scheint insbesondere die Entstehung eines SqLC und in deutlich geringerem Maße auch ein SCLC zu befördern. Dies war zuvor bereits aus SDAG Wismut-unabhängigen Kollektiven berichtet worden.^{113,114} Es sind dazu auch erste molekulare Ansätze zur Erklärung vorhanden. So zeigte eine molekular-epidemiologische Studie an Bergarbeitern mit SqLC nach Radonexposition eine signifikant häufigere Modifikation von Sirutin-1, einem Regulationsprotein der Signaltransduktion.¹¹⁵ Auch wurde bereits eine erhöhte Radonvulnerabilität von SCLC-Tumorprogenitorzellen im Vergleich zu z.B. AC-Vorläuferzellen diskutiert. So könnte nach Radonexposition eine durch DNA-Schäden notwendige Apoptose in den SCLC-Tumorprogenitorzellen eher unterbleiben.⁹⁴ Gleichzeitig scheinen gerade in diesen Zellen die DNA-Reparaturmechanismen kompromittiert.¹¹⁶ Viele weitere zellbiologische Puzzleteile zur Erklärung der epidemiologischen Schlussfolgerung stehen jedoch noch aus.

Auch im Falle von Arsen waren sich die Verteilungen aus den Gruppen mit ausschließlicher Lymphknotensilikose bzw. mit Lungensilikose untereinander ähnlicher als mit der Verteilung innerhalb der Gruppe ohne Silikose. Ähnlich wie im

Quarzmodell und im Unterschied zu Radon zeigte sich ein deutlich geringerer Einfluss von Arsen auf die Tumorverteilungen innerhalb der Silikosestadien. Auch hier zeigte sich das SCLC mit dem größten Anteil unabhängig von Exposition oder dem Silikosestadium. Mit progredienter Silikose erhöhten sich tendenziell die relativen Anteile von SqLC und AC. Im Unterschied zu Quarz oder Radon erhöhten steigende Arsenexpositionen den Anteil des AC, wenn auch in relativ geringerem Maße. Die Beurteilung dieses Zusammenhanges wird dadurch limitiert, dass ein hoher Anteil der Studienpopulation keine Arsenexposition aufwies. Zudem zeigten einige wenige Arbeiter eine vergleichsweise exorbitant hohe Exposition. So bewegte sich der Schätzbereich für das Arsenmodell hauptsächlich zwischen dem 75%- und 100%-Quartil (vgl. Abbildung 4), was sich auch in einer hohen Differenz von Median und arithmetischem Mittel manifestiert. Das Schätzmodell zeigte dementsprechend gerade bei höheren Arsenexpositionen eine deutliche Zunahme der statistischen Unsicherheit durch die entsprechende Verbreiterung der Konfidenzintervalle. Das Arsenmodell erscheint deshalb am wenigsten belastbar.

Vorherige Studienergebnisse dieser Kohorte sind jedoch weitestgehend kompatibel: Bei Taeger et al. 2009 zeigte sich allerdings eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein AC in der Gruppe ohne Silikose, die hier nicht bestätigt werden konnte.⁹¹ Eine mögliche Erklärung wäre eine andere dort verwendete Subpopulation aus dem Wismut-Sektionsarchiv, welche nur Arbeiter mit einer Kontaktzeit von mindestens einem Jahr gegenüber Quarz, Radon oder Arsen berücksichtigte. Die Subpopulation dieser Dissertation war initial im Hinblick auf die Fragestellung zum Karzinogen Quarz entwickelt worden. Diese Begründung wird dadurch unterstrichen, dass sich die Ergebnisse in den Gruppen mit irgendeiner Form der Silikose im Gegensatz zu den Ergebnissen der Gruppen ohne Silikose eher gleichen. Dies kann auf eine höhere Kongruenz der Expositionen gegenüber den betrachteten Karzinogenen in den Silikosegruppen zurückgeführt werden. Weiter ist dabei die Güte eines Vergleiches zwischen dem Modell der vorliegenden Dissertation und dem zitierten Modell kritisch zu sehen. Zunächst unterscheiden sich die Studienpopulationen aufgrund abweichender Einschlusskriterien und Unterschiede im methodischen Vorgehen. Es wurde beispielsweise keine Differenzierung der Silikoseformen in ausschließlich Lymphknotensilikose und Lungensilikose mit zusätzlicher Lymphknotensilikose vorgenommen. Zudem gibt es deutliche Unterschiede bei den Annahmen zu den unabhängigen Variablen. So wird im Regressionsmodell dieser Dissertation eine

mediane kumulative Quarz- und Radonexposition unter steigender, kumulativer Arsenexposition angenommen. Im zitierten Modell wurden kumulative Quarz- und Radonexposition jeweils an ihren 25%- und 75%-Quartilen unter steigender kumulativer Arsenexposition festgehalten.

Für eine Präferenz eines SqLC nach Arsenexposition gibt es bereits Ansätze für eine kausale Erklärung. So wird von einer Interaktion von Arsen mit Zytokeratinen berichtet, die in dermalen⁵⁹ und hepatischen^{117,118} Tumoren beobachtet worden war. Ebenso ist eine erhöhte Zytokeratinexpression aus Lungenepithelmetaplasien bekannt.¹¹⁹ Nach ihren genetischen Eigenschaften werden arsenbedingte SqLC als eine eigene Subklasse diskutiert.¹²⁰ Da ebenfalls eine gleichgerichtete Wirkung von Arsen und Rauchen vermutet wird, erscheint die Präferenz für ein SqLC kausal begründbar.^{91,121–124} Für den steigenden AC-Anteil gibt es bisher vergleichsweise wenig Evidenz.⁹²

Bei Taeger et al. 2009 wird bereits diskutiert, ob die Präferenz zur Ausbildung eines NSCLC ein Effekt von Arsen ist oder dies durch ein Confounding von Quarz zu erklären sei.⁹¹ Auch für die vorliegende Arbeit gilt, dass dies aufgrund der hohen Korrelation der Expositionsdaten von Quarz, Radon und Arsen nicht sicher unterscheidbar ist. Ein synergistischer Effekt mehrerer Karzinogene ist jedoch anzunehmen.¹²⁵ Damit sind insgesamt einerseits konkrete Rückschlüsse auf molekulare Vorgänge durch ein einzelnes Ko-Karzinogen im Rahmen einer statistischen Analyse nur eingeschränkt möglich. Auf der anderen Seite wird die Karzinogenese der Studienpopulation durch Berücksichtigung aller Karzinogene realistischer wiedergegeben.

Die durchgehend hohe Auftretenswahrscheinlichkeit für das SCLC in allen drei Schätzmodellen ist durch den großen Anteil an Fällen mit SCLC in der Datenbasis begründet. Ursächlich erscheint dabei ebenso der hohe Anteil an Rauchern an den Wismutbergleuten.^{123,126,127} Auch ein synergistischer Effekt mit Radon wird hier eine Rolle spielen.¹²⁸ Entsprechend müssen auch die Abweichungen der absoluten Anteile des AC und SqLC in den Schätzmodellen von den weltweit durch die WHO berichteten Verteilungen der histologischen Tumortypen beurteilt werden.¹²⁹ Arbeiter mit SCLC verstarben unabhängig von der betrachteten Expositionsvariable am schnellsten nach Expositionsende, was mit dem aggressiven klinischen Verlauf des SCLC korrespondiert.

Insgesamt war die Exposition gegenüber Arsen deutlich kürzer als gegenüber Quarz oder Radon. Am wahrscheinlichsten ursächlich erscheinen die gesteinsbedingten Aerosole der verschiedenen Schächte mit einem im Vergleich zu Quarz oder Radon

selteneren Arsenvorkommen. Auch war der Unterschied der medianen Arsenkontaktzeit der Gruppe mit Lymphknotensilikose zu den anderen Silikosegruppen deutlich größer im Vergleich zu den Unterschieden der Zeiten von Quarz- oder Radonexposition. Inwiefern dies Einfluss auf die Tumorentität hatte, ist nicht feststellbar. Eine Verzerrung durch den hohen Anteil an nicht-arsenexponierten Arbeitern erscheint hier wahrscheinlich.

Es fällt weiterhin auf, dass im Fall des AC stets der relativ höchste Anteil unter der Gruppe mit Lymphknotensilikose im Vergleich zu den anderen Silikoseformen zu beobachten war. Eine schlüssige Erklärung lässt sich auch dazu logisch oder durch Observation nicht herleiten. Es bedarf weiterer molekularpathologischer Untersuchungen, um eine kausale Begründung der in dieser Arbeit beobachteten Präferenzen zu erklären. Bislang gibt es hier nur Ansätze wie z.B. eine Untersuchung zur Veränderung der Expression von Zell- und Tumorzellproteinen auch am Wismut-Sektionsarchiv.¹³⁰

Insgesamt war die Bestätigung der Ergebnisse aus vorangegangenen und mit dem Wismut-Sektionsarchiv assoziierten Studien bei gleicher Datenbasis zu erwarten. Erweitert werden die bislang publizierten Erkenntnisse durch das Ergebnis, dass unabhängig des betrachteten Karzinogens die Anteile der histologischen Tumortypen für die Arbeiter mit Lymphknotensilikose ähnlicher den Anteilen der Arbeiter mit Lungensilikose sind als den Anteilen der Gruppe ohne Silikose. Diese Erkenntnis unterstreicht die pathologische Bedeutung einer Lymphknotensilikose für die Ausprägung des Lungenkarzinoms. Da sich diese jedoch klinisch und radiologisch nur schwer diagnostizieren lässt, bleiben damit weiterhin Arbeitsschutzmaßnahmen und Expositionsminimierung im Sinne einer effektiven Primärprophylaxe einer Lungensilikose die zentralen Ziele des Arbeitsschutzes.

5. Literaturverzeichnis

1. Reuzel PG, Bruijntjes JP, Feron VJ, Woutersen RA. Subchronic inhalation toxicity of amorphous silicas and quartz dust in rats. *Food Chem. Toxicol.* 1991;29:341–54.
2. IARC. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Silica, Some Silicates, Coal Dust and Para-Aramid Fibrils. Lyon, 15-22 October 1996. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1997;68:1–475.
3. Cox-Ganser JM, Burchfiel CM, Fekedulegn D, Andrew ME, Ducatman BS. Silicosis in lymph nodes: the canary in the miner? *J. Occup. Environ. Med.* 2009;51:164–9.
4. Verma DK, Ritchie AC, Muir, David C F. Dust content of lungs and its relationships to pathology, radiology and occupational exposure in Ontario hardrock miners. *Am. J. Ind. Med.* 2008;51:524–31.
5. Chapman JS, Ruckley VA. Microanalyses of lesions and lymph nodes from coalminers' lungs. *Br J Ind Med* 1985;42:551–5.
6. Davis JM, Ottery J, Le Roux A. The effect of quartz and other non-coal dusts in coalworkers' pneumoconiosis. Part II. Lung autopsy study. *Inhaled Part* 1975;4 Pt 2:691–702.
7. Seal RM, Cockcroft A, Kung I, Wagner JC. Central lymph node changes and progressive massive fibrosis in coalworkers. *Thorax* 1986;41:531–7.
8. Murray J, Webster I, Reid G, Kielkowski D. The relation between fibrosis of hilar lymph glands and the development of parenchymal silicosis. *Br J Ind Med* 1991;48:267–9.
9. Seaton A, Cherrie JW. Quartz exposures and severe silicosis: a role for the hilar nodes. *Occup Environ Med* 1998;55:383–6.
10. Honma K, Nelson G, Murray J. Intrapulmonary lymph nodes in South African miners--an autopsy survey. *Am. J. Ind. Med.* 2007;50:261–4.
11. Taeger D, Brüning T, Pesch B, et al. Association between lymph node silicosis and lung silicosis in 4,384 German uranium miners with lung cancer. *Arch Environ Occup Health* 2011;66:34–42.
12. WHO. Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection. Geneva: World Health Organization, 2015. 38 p. ISBN: 978 92 4 154890 8. Available from: <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=1910127>.

- 13.** Elkard I, Zaghba N, Benjelloun H, Bakhatar A, Yassine N. La silicotuberculose [Silicotuberculosis]. *Rev Pneumol Clin* 2016;72:179–83.
- 14.** Ooi CGC, Khong PL, Cheng RSY, et al. The relationship between mediastinal lymph node attenuation with parenchymal lung parameters in silicosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:1199–206.
- 15.** Guidelines for the use of the ILO international classification of radiographs of pneumoconioses. 2011st ed. Geneva: ILO, 2011. xi, 48. ISBN: 978-92-2-124542-1.
- 16.** Nin CS, de Souza, Vinicius Valerio Silveira, do Amaral RH, et al. Thoracic lymphadenopathy in benign diseases: A state of the art review. *Respir Med* 2016;112:10–7.
- 17.** Gawne-Cain ML, Hansell DM. The pattern and distribution of calcified mediastinal lymph nodes in sarcoidosis and tuberculosis: a CT study. *Clin Radiol* 1996;51:263–7.
- 18.** Böcker W, Aguzzi A. Pathologie. 4th ed. München [etc.]: Urban & Fischer, 2008. XXX, 1362 S. ISBN: 3437423827.
- 19.** Galletti F, Giorgis GE, Oliaro A, et al. Pneumopatie associate a silicosi. Indagine su 618 casi [Lung diseases associated with silicosis. Study of 618 cases]. *Minerva Med* 1989;80:987–90.
- 20.** Davis GS, Pfeiffer LM, Hemenway DR. Expansion of interferon-gamma-producing lung lymphocytes in mouse silicosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999;20:813–24.
- 21.** Davis GS, Holmes CE, Pfeiffer LM, Hemenway DR. Lymphocytes, lymphokines, and silicosis. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2001;20 Suppl 1:53–65.
- 22.** Kawasaki H. A mechanistic review of silica-induced inhalation toxicity. *Inhal Toxicol* 2015;27:363–77.
- 23.** Zhou T, Rong Y, Liu Y, et al. Association between proinflammatory responses of respirable silica dust and adverse health effects among dust-exposed workers. *J. Occup. Environ. Med.* 2012;54:459–65.
- 24.** Xue J, Schmidt SV, Sander J, et al. Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation. *Immunity* 2014;40:274–88.
- 25.** Mielke S, Taeger D, Weitmann K, Brüning T, Hoffmann W. Influence of quartz exposure on lung cancer types in cases of lymph node-only silicosis and lung silicosis in German uranium miners. *Arch Environ Occup Health* 2017;1–14.

- 26.** Zhang Z, Shen HM, Zhang QF, Ong CN. Involvement of oxidative stress in crystalline silica-induced cytotoxicity and genotoxicity in rat alveolar macrophages. *Environ. Res.* 2000;82:245–52.
- 27.** Fanizza C, Ursini CL, Paba E, et al. Cytotoxicity and DNA-damage in human lung epithelial cells exposed to respirable alpha-quartz. *Toxicol In Vitro* 2007;21:586–94.
- 28.** Albrecht C, Borm, Paul J A, Unfried K. Signal transduction pathways relevant for neoplastic effects of fibrous and non-fibrous particles. *Mutat. Res.* 2004;553:23–35.
- 29.** Borm, Paul J A, Tran L, Donaldson K. The carcinogenic action of crystalline silica: a review of the evidence supporting secondary inflammation-driven genotoxicity as a principal mechanism. *Crit. Rev. Toxicol.* 2011;41:756–70.
- 30.** Leung CC, Yu ITS, Chen W. Silicosis. *Lancet* 2012;379:2008–18.
- 31.** Rice C, Jin N, Cocco P, Dosemeci M, Buncher CR. The exposure metric: does including time since exposure in the calculation of working lifetime exposure provide a better understanding of disease risk than the cumulative exposure? *Med Lav* 2011;102:343–9.
- 32.** Sogl M, Taeger D, Pallapies D, et al. Quantitative relationship between silica exposure and lung cancer mortality in German uranium miners, 1946-2003. *Br. J. Cancer* 2012;107:1188–94.
- 33.** Taeger D, Pesch B, Johnen G, Wiethège T, Eisenmenger A. Silikose als modifizierender Faktor auf die Verteilung der führenden histomorphologischen Typen bösartiger Lungentumoren unter kumulativer Quarzexposition. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2006;(11-12):450–4.
- 34.** Taeger D, Krahn U, Wiethège T, et al. A study on lung cancer mortality related to radon, quartz, and arsenic exposures in German uranium miners. *J. Toxicol. Environ. Health Part A* 2008;71:859–65.
- 35.** Wesch H, Eisenmenger A, Mueller K-M, Wiethège T. Radiologische Erfassung, Untersuchung und Bewertung bergbaulicher Altlasten - Gesundheitliche Bewertung - Teilprojekt Pathologie: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit (BMUB), Presse- und Informationsstab, Stresemannstraße 128 - 130, D-10117 Berlin, 2005. Available from: www.bmub.bund.de/N35295/.
- 36.** Grosche B, Kreuzer M, Kreisheimer M, Schnelzer M, Tschense A. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946-1998. *Br J Cancer* 2006;95:1280–7.

37. Kreuzer M, Grosche B, Schnelzer M, Tschense A, Dufey F, Walsh L. Radon and risk of death from cancer and cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study: follow-up 1946-2003. *Radiat Environ Biophys* 2010;49:177–85.
38. Bröske-Hohlfeld I, Rosario AS, Wölke G, et al. Lung cancer risk among former uranium miners of the WISMUT Company in Germany. *Health Phys* 2006;90:208–16.
39. Mc Laughlin J. An historical overview of radon and its progeny: applications and health effects. *Radiat Prot Dosimetry* 2012;152:2–8.
40. Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Kelsey KT, et al. Residential radon, EGFR mutations and ALK alterations in never-smoking lung cancer cases. *Eur Respir J* 2016;48:1462–70.
41. Barbosa-Lorenzo R, Ruano-Ravina A, Cerdeira-Caramés S, Raíces-Aldrey M, Barros-Dios JM. Residential radon and lung cancer: a cohort study in Galicia, Spain. *Cad Saude Publica* 2017;33:e00189415.
42. Torres-Durán M, Ruano-Ravina A, Parente-Lamelas I, et al. Residential radon and lung cancer characteristics in never smokers. *Int J Radiat Biol* 2015;91:605–10.
43. Kreuzer M, Fenske N, Schnelzer M, Walsh L. Lung cancer risk at low radon exposure rates in German uranium miners. *Br J Cancer* 2015;113:1367–9.
44. Hornung RW. Health effects in underground uranium miners. *Occup Med* 2001;16:331–44.
45. Walsh L, Tschense A, Schnelzer M, Dufey F, Grosche B, Kreuzer M. The influence of radon exposures on lung cancer mortality in German uranium miners, 1946-2003. *Radiat Res* 2010;173:79–90.
46. Hunter N, Muirhead CR, Tomasek L, et al. Joint analysis of three European nested case-control studies of lung cancer among radon exposed miners, Exposure restricted to below 300 WLM. *Health Phys* 2013;104:282–92.
47. Navaranjan G, Berriault C, Do M, Villeneuve PJ, Demers PA. Cancer incidence and mortality from exposure to radon progeny among Ontario uranium miners. *Occup Environ Med* 2016;73:838–45.
48. Kreuzer M, Walsh L, Schnelzer M, Tschense A, Grosche B. Radon and risk of extrapulmonary cancers: results of the German uranium miners' cohort study, 1960-2003. *Br. J. Cancer* 2008;99:1946–53.
49. Robertson A, Allen J, Laney R, Curnow A. The cellular and molecular carcinogenic effects of radon exposure, A review. *Int J Mol Sci* 2013;14:14024–63.

50. Bhattacharjee P, Paul S. Risk of occupational exposure to asbestos, silicon and arsenic on pulmonary disorders, Understanding the genetic-epigenetic interplay and future prospects. *Environ. Res.* 2016;147:425–34.
51. International Agency for Research on Cancer; Weltgesundheitsorganisation; Meeting. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100 C, arsenic, metals, fibres, and dusts, This publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 17 - 24 March 2009. Lyon: IARC, 2012. 501 p. ISBN: 978 92 832 1320 8.
52. Smith AH, Ercumen A, Yuan Y, Steinmaus CM. Increased lung cancer risks are similar whether arsenic is ingested or inhaled. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2009;19:343–8.
53. Celik I, Gallicchio L, Boyd K, et al. Arsenic in drinking water and lung cancer: a systematic review. *Environ. Res.* 2008;108:48–55.
54. Yoshikawa M, Aoki K, Ebine N, Kusunoki M, Okamoto A. Correlation between the arsenic concentrations in the air and the SMR of lung cancer. *Environ Health Prev Med* 2008;13:207–18.
55. Chen W, Yang J, Chen J, Bruch J. Exposures to silica mixed dust and cohort mortality study in tin mines: exposure-response analysis and risk assessment of lung cancer. *Am. J. Ind. Med.* 2006;49:67–76.
56. Ferreccio C, González C, Milosavljevic V, Marshall G, Sancha AM, Smith AH. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology* 2000;11:673–9.
57. Steinmaus C, Ferreccio C, Acevedo J, et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2014;23:1529–38.
58. Hughes MF, Beck BD, Chen Y, Lewis AS, Thomas DJ. Arsenic exposure and toxicology, A historical perspective. *Toxicol Sci* 2011;123:305–32.
59. Yu H-S, Liao W-T, Chai C-Y. Arsenic carcinogenesis in the skin. *J Biomed Sci* 2006;13:657–66.
60. Brown CC, Chu KC. Implications of the multistage theory of carcinogenesis applied to occupational arsenic exposure. *J Natl Cancer Inst* 1983;70:455–63.

61. Axelson O, Dahlgren E, Jansson CD, Rehnlund SO. Arsenic exposure and mortality: a case-referent study from a Swedish copper smelter. *Br J Ind Med* 1978;35:8–15.
62. Chen C-L, Hsu L-I, Chiou H-Y, et al. Ingested arsenic, cigarette smoking, and lung cancer risk: a follow-up study in arseniasis-endemic areas in Taiwan. *JAMA* 2004;292:2984–90.
63. Guo H-R. Arsenic level in drinking water and mortality of lung cancer (Taiwan). *Cancer Causes Control* 2004;15:171–7.
64. Putila JJ, Guo NL. Association of arsenic exposure with lung cancer incidence rates in the United States. *PLoS One* 2011;6:e25886.
65. Xie H, Huang S, Martin S, Wise JP. Arsenic is cytotoxic and genotoxic to primary human lung cells. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2014;760:33–41.
66. Cohen SM, Arnold LL, Beck BD, Lewis AS, Eldan M. Evaluation of the carcinogenicity of inorganic arsenic. *Crit Rev Toxicol* 2013;43:711–52.
67. Wanibuchi H, Salim EI, Kinoshita A, et al. Understanding arsenic carcinogenicity by the use of animal models. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;198:366–76.
68. Martinez VD, Vucic EA, Becker-Santos DD, Gil L, Lam WL. Arsenic exposure and the induction of human cancers. *J Toxicol* 2011;2011:431287.
69. Guidarelli A, Fiorani M, Cerioni L, Scotti M, Cantoni O. Arsenite induces DNA damage via mitochondrial ROS and induction of mitochondrial permeability transition. *Biofactors* 2017.
70. Zhao Y, Toselli P, Li W. Microtubules as a critical target for arsenic toxicity in lung cells in vitro and in vivo. *Int J Environ Res Public Health* 2012;9:474–95.
71. Simeonova PP, Luster MI. Mechanisms of arsenic carcinogenicity: genetic or epigenetic mechanisms? *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2000;19:281–6.
72. van Breda, Simone G J, Claessen SMH, Lo K, et al. Epigenetic mechanisms underlying arsenic-associated lung carcinogenesis. *Arch Toxicol* 2015;89:1959–69.
73. Gonzalez-Cortes T, Recio-Vega R, Lantz RC, Chau BT. DNA methylation of extracellular matrix remodeling genes in children exposed to arsenic. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2017;329:140–7.
74. Gamboa-Loira B, Cebrián ME, Franco-Marina F, López-Carrillo L. Arsenic metabolism and cancer risk: A meta-analysis. *Environ. Res.* 2017;156:551–8.
75. Sage AP, Minatel BC, Ng KW, et al. Oncogenomic disruptions in arsenic-induced carcinogenesis. *Oncotarget* 2017;8:25736–55.

- 76.** Hubaux R, Becker-Santos DD, Enfield KS, et al. Molecular features in arsenic-induced lung tumors. *Mol Cancer* 2013;12:20.
- 77.** Hubaux R, Becker-Santos DD, Enfield KSS, Lam S, Lam WL, Martinez VD. Arsenic, asbestos and radon, Emerging players in lung tumorigenesis. *Environ Health* 2012;11:89.
- 78.** Lamm SH, Ferdosi H, Dissen EK, Li J, Ahn J. A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Lung Cancer Risk and Inorganic Arsenic in Drinking Water. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:15498–515.
- 79.** Steinmaus C, Ferreccio C, Yuan Y, et al. Elevated lung cancer in younger adults and low concentrations of arsenic in water. *Am J Epidemiol* 2014;180:1082–7.
- 80.** Cohen SM, Chowdhury A, Arnold LL. Inorganic arsenic: A non-genotoxic carcinogen. *J Environ Sci (China)* 2016;49:28–37.
- 81.** Lynch HN, Zu K, Kennedy EM, et al. Quantitative assessment of lung and bladder cancer risk and oral exposure to inorganic arsenic: Meta-regression analyses of epidemiological data. *Environ Int* 2017;106:178–206.
- 82.** Begum M, Horowitz J, Hossain MI. Low-dose risk assessment for arsenic: a meta-analysis approach. *Asia Pac J Public Health* 2015;27:NP20-35.
- 83.** Lubin JH, Moore LE, Fraumeni JF JR, Cantor KP. Respiratory cancer and inhaled inorganic arsenic in copper smelters workers: a linear relationship with cumulative exposure that increases with concentration. *Environ. Health Perspect.* 2008;116:1661–5.
- 84.** Ergün R, Evcik E, Ergün D, Ergan B, Özkan E, Gündüz Ö. High-Resolution Computed Tomography and Pulmonary Function Findings of Occupational Arsenic Exposure in Workers. *Balkan Med J* 2017;34:263–8.
- 85.** Steinmaus C, Ferreccio C, Acevedo J, et al. High risks of lung disease associated with early-life and moderate lifetime arsenic exposure in northern Chile. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2016;313:10–5.
- 86.** Sanchez TR, Perzanowski M, Graziano JH. Inorganic arsenic and respiratory health, from early life exposure to sex-specific effects: A systematic review. *Environ. Res.* 2016;147:537–55.
- 87.** Olivas-Calderón E, Recio-Vega R, Gandolfi AJ, et al. Lung inflammation biomarkers and lung function in children chronically exposed to arsenic. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2015;287:161–7.

- 88.** Hays AM, Srinivasan D, Witten ML, Carter DE, Lantz RC. Arsenic and cigarette smoke synergistically increase DNA oxidation in the lung. *Toxicol Pathol* 2006;34:396–404.
- 89.** Hertz-Picciotto I, Smith AH. Observations on the dose-response curve for arsenic exposure and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:217–26.
- 90.** Hertz-Picciotto I, Smith AH, Holtzman D, Lipsett M, Alexeeff G. Synergism between occupational arsenic exposure and smoking in the induction of lung cancer. *Epidemiology* 1992;3:23–31.
- 91.** Taeger D, Johnen G, Wiethage T, et al. Major histopathological patterns of lung cancer related to arsenic exposure in German uranium miners. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82:867–75.
- 92.** Guo H-R, Wang N-S, Hu H, Monson RR. Cell type specificity of lung cancer associated with arsenic ingestion. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004;13:638–43.
- 93.** Heck JE, Andrew AS, Onega T, et al. Lung cancer in a U.S. population with low to moderate arsenic exposure. *Environ. Health Perspect.* 2009;117:1718–23.
- 94.** Taeger D, Fritsch A, Wiethage T, et al. Role of exposure to radon and silicosis on the cell type of lung carcinoma in German uranium miners. *Cancer* 2006;106:881–9.
- 95.** Kreuzer M, Müller KM, Brachner A, et al. Histopathologic findings of lung carcinoma in German uranium miners. *Cancer* 2000;89:2613–21.
- 96.** Michaela Kreuzer. Opening of the Data Set; Call for Proposals. Federal Office for Radiation Protection (BfS). Available from: <http://www.bfs.de/EN/bfs/science-research/projects/wismut/wismut-cohort-proposals.html>.
- 97.** Wesch H, Wiethage T, Spiethoff A, Wegener K, Müller KM, Mehlhorn J. German uranium miner study--historical background and available histopathological material. *Radiat. Res.* 1999;152:S48-51.
- 98.** Hambeck L, Lehmann F, Linkert K-H, et al. Belastung durch ionisierende Strahlung im Uranerzbergbau der ehemaligen DDR, Abschlussbericht zu einem Forschungsvorhaben. Bochum, Sankt Augustin: HVBG, 1998. 484 S. ISBN: 3883835242.
- 99.** HVBG. Studie zur retrospektiven Analyse der Belastungssituation im Uranerzbergbau der ehemaligen SDAG Wismut mit Ausnahme der Strahlenbelastung

für die Zeit von 1946 bis 1990. Sankt Augustin: HVBG, Hauptverband der Gewerblichen Berufsgenossenschaften, 2000. 768 p. ISBN: 3-88383-566-8.

100. Dahmann D, Taeger D, Kappler M, et al. Assessment of exposure in epidemiological studies: the example of silica dust. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2008;18:452–61.

101. World Health Organization. Manual of the international statistical classification of diseases injuries and causes of death: ninth revision, Based on the Recommendations of the Ninth Revision Conference, 1975, and Adopted by the Twenty-ninth World Health Assembly. Genf: WHO, 1977. ISBN: 92 4 154004 4.

102. Bastide K, Ugolin N, Levalois C, Bernaudin J-F, Chevillard S. Are adenosquamous lung carcinomas a simple mix of adenocarcinomas and squamous cell carcinomas, or more complex at the molecular level? *Lung Cancer* 2010;68:1–9.

103. Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educational and Psychological Measurement* 1960;20:37–46.

104. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159–74.

105. Dahmann D, Bauer H-D, Stoyke G. Retrospective exposure assessment for respirable and inhalable dust, crystalline silica and arsenic in the former German uranium mines of SAG/SDAG Wismut. *Int Arch Occup Environ Health* 2008;81:949–58.

106. Kreuzer M, Brachner A, Lehmann F, Martignoni K, Wichmann HE, Grosche B. Characteristics of the German uranium miners cohort study. *Health Phys* 2002;83:26–34.

107. Duan P, Quan C, Hu C, et al. Nonlinear dose-response relationship between radon exposure and the risk of lung cancer, Evidence from a meta-analysis of published observational studies. *Eur J Cancer Prev* 2015;24:267–77.

108. Kohler U. Datenanalyse mit stata, Allgemeine Konzepte der Datenanalyse und ihre praktische Anwendung. [Place of publication not identified]: Oldenbourg Wissenschaftsverlag, 2012. ISBN: 9783486709216.

109. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied logistic regression. 3rd ed. Hoboken, N.J: Wiley, 2013. 1 online resource (xvi, 500. (Wiley series in probability and statistics). ISBN: 978-0470582473.

- 110.** Stang A, Pohlabeln H, Müller KM, Jahn I, Giersiepen K, Jöckel K-H. Diagnostic agreement in the histopathological evaluation of lung cancer tissue in a population-based case-control study. *Lung Cancer* 2006;52:29–36.
- 111.** Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer, A meta-analysis. *Lung Cancer* 2001;31:139–48.
- 112.** Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit. Merkblatt zur BK Nr. 2402: Erkrankungen durch ionisierende Strahlen Merkblatt für die ärztliche Untersuchung (Bek. des BMA vom 13. Mai 1991, BArbBl. 7-8/1991, S. 72ff.).
- 113.** Horáček J, Placek V, Sevc J. Histologic types of bronchogenic cancer in relation to different conditions of radiation exposure. *Cancer* 1977;40:832–5.
- 114.** Land CE, Shimosato Y, Saccomanno G, et al. Radiation-associated lung cancer, A comparison of the histology of lung cancers in uranium miners and survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *Radiat. Res.* 1993;134:234–43.
- 115.** Leng S, Picchi MA, Liu Y, et al. Genetic variation in SIRT1 affects susceptibility of lung squamous cell carcinomas in former uranium miners from the Colorado plateau. *Carcinogenesis* 2013;34:1044–50.
- 116.** Belinsky SA. Gene-promoter hypermethylation as a biomarker in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2004;4:707–17.
- 117.** Ramírez P, Del Razo LM, Gutierrez-Ruiz MC, Gonsebatt ME. Arsenite induces DNA-protein crosslinks and cytokeratin expression in the WRL-68 human hepatic cell line. *Carcinogenesis* 2000;21:701–6.
- 118.** Liu J, Xie Y, Ducharme DMK, et al. Global gene expression associated with hepatocarcinogenesis in adult male mice induced by in utero arsenic exposure. *Environ. Health Perspect.* 2006;114:404–11.
- 119.** Fisseler-Eckhoff A, Erfkamp S, Müller KM. Cytokeratin expression in preneoplastic lesions and early squamous cell carcinoma of the bronchi. *Pathol Res Pract* 1996;192:552–9.
- 120.** Martinez VD, Buys TPH, Adonis M, et al. Arsenic-related DNA copy-number alterations in lung squamous cell carcinomas. *Br J Cancer* 2010;103:1277–83.
- 121.** Lau ATY, Chiu J-F. Proteomic and biochemical analyses of in vitro carcinogen-induced lung cell transformation: synergism between arsenic and benzo(a)pyrene. *Proteomics* 2006;6:1619–30.

- 122.** Kim CH, Lee Y-CA, Hung RJ, et al. Exposure to secondhand tobacco smoke and lung cancer by histological type: a pooled analysis of the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *Int J Cancer* 2014;135:1918–30.
- 123.** Tong L, Spitz MR, Fueger JJ, Amos CA. Lung carcinoma in former smokers. *Cancer* 1996;78:1004–10.
- 124.** Chen C-L, Chiou H-Y, Hsu L-I, Hsueh Y-M, Wu M-M, Chen C-J. Ingested arsenic, characteristics of well water consumption and risk of different histological types of lung cancer in northeastern Taiwan. *Environ. Res.* 2010;110:455–62.
- 125.** Liu X, Sun B, Wang X, et al. Synergistic effect of radon and sodium arsenite on DNA damage in HBE cells. *Environ Toxicol Pharmacol* 2016;41:127–31.
- 126.** Khuder SA, Dayal HH, Mutgi AB, Willey JC, Dayal G. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer in men. *Lung Cancer* 1998;22:15–21.
- 127.** Stefani E de, Boffetta P, Ronco AL, et al. Squamous and small cell carcinomas of the lung: similarities and differences concerning the role of tobacco smoking. *Lung Cancer* 2005;47:1–8.
- 128.** Saccomanno G, Huth GC, Auerbach O, Kuschner M. Relationship of radioactive radon daughters and cigarette smoking in the genesis of lung cancer in uranium miners. *Cancer* 1988;62:1402–8.
- 129.** Travis WD. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart, [editorial and consensus conference in Lyon, France, March 12-16, 2003]. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press, 2007. 341 p. (World Health Organization classification of tumours; vol. 7). ISBN: 9789283224181.
- 130.** Pesch B, Casjens S, Stricker I, et al. NOTCH1, HIF1A and other cancer-related proteins in lung tissue from uranium miners--variation by occupational exposure and subtype of lung cancer. *PLoS ONE* 2012;7:e45305.

6. Abbildungsverzeichnis

Widmung – Günter Adam, als Wismutbergmann, um 1950. Das Originalbild seines Großvaters befindet sich im Privatbesitz des Autors.

Abbildung 1 – Beobachtete Anzahl von Uranbergarbeitern nach dem Typ der Silikose, festgehalten in den Quartilen der kumulativen Radonexposition

Abbildung 2 - Relative, geschätzte Anteile mit 95%-Konfidenzintervallen für Uranbergarbeiter ohne Silikose, mit ausschließlich Lymphknotensilikose sowie mit Lungensilikose, die an einem AC, SqLC oder SCLC verstorben waren an ansteigenden kumulativen Radonexpositionen mit 25%, 50%, 75% und 100% Quartilen der kumulativen Radonexpositionen der Studienpopulation

Abbildung 3 – Beobachtete Anzahl von Uranbergarbeitern nach dem Typ der Silikose, festgehalten in den Quartilen der kumulativen Arsenexposition

Abbildung 4 - Relative, geschätzte Anteile mit 95%-Konfidenzintervallen für Uranbergarbeiter ohne Silikose, mit ausschließlich Lymphknotensilikose sowie mit Lungensilikose, die an einem AC, SqLC oder SCLC verstorben waren an ansteigenden kumulativen Arsenexpositionen mit 25%, 50%, 75% und 100% Quartilen der kumulativen Arsenexpositionen der Studienpopulation

7. Wissenschaftliche Arbeit

Influence of quartz exposure on lung cancer types in cases of lymph node-only silicosis and lung silicosis in German uranium miners

Stefan Mielke^a, Dirk Taeger^b, Kerstin Weitmann^a, Thomas Brüning^b, and Wolfgang Hoffmann^a

^aInstitute for Community Medicine, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany; ^bInstitute for Prevention and Occupational Medicine of the German Social Accident Insurance, Institute of the Ruhr University Bochum (IPA), Bochum, Germany

ABSTRACT

Inhaled crystalline quartz is a carcinogen. Analyses show differences in the distribution of lung cancer types depending on the status of silicosis. Using 2,524 lung tumor cases from the WSMUT autopsy repository database, silicosis was differentiated into cases without silicosis in lung parenchyma and its lymph nodes, with lymph node-only silicosis, or with lung silicosis including lymph node silicosis. The proportions of adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and small-cell lung carcinoma mortality for increasing quartz exposures were estimated in a multinomial logistic regression model. The relative proportions of the lung cancer subtypes in lymph node-only silicosis were more similar to lung silicosis than without any silicosis. The results support the hypothesis that quartz-related carcinogenesis in case of lymph node-only silicosis is more similar to that in lung silicosis than in without silicosis.

ARTICLE HISTORY

Received 7 August 2016
Accepted 13 April 2017

KEYWORDS

Lung cancer; lymph node silicosis; quartz; silicosis; uranium mining



The quality of inhaled air has a great influence on human health. The leading question is how organic or inorganic substances in the form of particular matter are affecting human health, especially the respiratory tract.^{1,2} Today's major sources of particular matter in industrial states are vehicular dusts^{3–5} or are related to industrial combustion activities.⁶ There are still other sources, such as dusts from demolition sites,⁷ that are not well explored but have a remarkable risk, especially in the case of silica dust.⁸ While there are also other nonoccupational sources of silica dust,⁹ mining is the leading point of interest besides other occupational activities,¹⁰ especially farming,¹¹ stone crushing,¹² and production of industrial sand¹³ or other soil products.^{14,15}

Silicosis as an occupational disease is caused by inhaled crystalline silica dust (ie, quartz dust). While amorphous silica has no influence on the development of silicosis, crystalline silica causes silicosis and lung cancer.¹⁶ Therefore, the International Agency for Research on Cancer (IARC) has classified crystalline silica as a human (Group 1) carcinogen.¹⁷ The related typical fibrotic lung parenchyma changes are of a wide variety—from simple, nodular lesions to massive lung fibrosis.^{10,18,19} Other diseases are also associated with silica dust exposure: tuberculosis,^{20–22} chronic obstructive

pulmonary disease (COPD),^{10,23–25} and maybe ANCA- (antineutrophilic cytoplasmic antibodies, a group of proteins in autoimmune diseases) positive vasculitis.^{26–29}

Silica dust is not the only inhaled cause of serious problems. For example, asbestosis as a consequence of chronic inhalation of asbestos fibers is also a kind of lung fibrosis³⁰ that has been classified as a human (Group 1) carcinogen.³¹ Furthermore, a dose-response relationship for inflammation³² or pathological parenchyma changes³³ after coal dust exposure was also observed. This coal worker's pneumoconiosis (CWP) is also often associated with silica dust co-exposure.^{34,35} The characteristics for initiation and progression of lung parenchyma changes after coal and silica dust exposure are suspected to be similar.³⁶ In the case of gold mining in South Africa, it is reported that tuberculosis and human immunodeficiency virus (HIV) multiply the consequences of silicosis,^{37,38} especially in smoking miners.^{39,40} On the other hand, protective factors against fibrotic lung parenchyma changes such as the trace element selenium are discussed.⁴¹

It is supposed that up to a currently unknown threshold of quartz dust inhalation, the natural self-clearing function of lung parenchyma is able to remove the particles without histopathological changes.⁴² It is

CONTACT Wolfgang Hoffmann  wolfgang.hoffmann@uni-greifswald.de  Institute for Community Medicine, University Medicine Greifswald, Ellenholzstraße 1-2, D-17487 Greifswald, Germany.

Color versions of one or more of the figures in the article can be found online at www.tandfonline.com/aeoh.

 Supplemental data for this article can be accessed on the publisher's website.

© 2017 Taylor & Francis

hypothesized that above the threshold, the dust particles accumulate in lymph nodes first and cause lymph node-only silicosis (LNOS). After overloading the lymph nodes, the quartz particles accumulate in the lung.^{42–44} Occupational studies supposed that lymph node silicosis precedes lung silicosis.^{45–48}

Four main biological pathways are discussed as the molecular pathology of silicosis. First, crystalline quartz dust contact causes an inflammation reaction in lung parenchyma communicated by alveolar macrophages.^{49,50} Second, quartz dust directly increases the concentration of reactive oxygen species (ROS)⁵¹ or nitrogen species in mice.⁵² Third, while the role of direct cytotoxicity is still unclear, inflammation and ROS are not only able to manipulate gene expression and gene integrity⁵³ but also signal transduction.⁵⁴ Fourth, silica contact can cause a higher lysosomal permeability through the insufficient process of internalization with consecutive cell death and proinflammatory cytokine release.⁵⁵ The scavenger receptor macrophage receptor with collagenous structure (MARCO) expressed on alveolar macrophages may play an important role in internalization of silica particles.⁵⁵ Building a NALP3 (NACHT, LRR, and PYD domains containing protein 3) inflammasome,^{10,56} releasing proinflammatory cytokines such as interleukin 1 beta (IL-1 β)^{10,57} or tumor necrosis factor alpha (TNF- α),^{10,58,59} and stimulating transcription factor NF- κ B (nuclear factor- κ B-light-chain-enhancer of activated B-cells)^{60,61} can be the leading ways of chronic inflammation. In the mice model, a disturbed balance between the more suppressive alveolar macrophages and the more stimulatory dendritic cells with a higher lung parenchyma emigration of dendritic cells is the consequence.⁶² In the absence of lymphocytes, silica-induced inflammation can prosper through NALP3 inflammasome modulation as a lymphopenic mice model has shown.⁶³ Moreover, cyclooxygenase activity and prostaglandin synthesis are affected by silica particles.⁶⁴ Furthermore, it was shown that cytokines TGF- β 1 (transforming growth factor beta 1) can induce epithelial to mesenchymal transition,⁶⁵ maybe also as a first step of cell degeneration as an inflammation consequence. Immunology in silicosis is a complex mixture of more pro- but also anti-inflammatory interactions.⁶⁶ There is some evidence that quartz dust causes chronic inflammation as the main pathogenic process,^{51,67,68} especially since silica-induced apoptosis stimulates inflammation by releasing former ingested silica particles.^{69,69}

Taeger et al observed an association between the relative proportions of the major histological lung cancer types in cases with silicosis and cumulative quartz exposure.⁷⁰ Specifically, the relative proportion of squamous cell lung carcinoma (SqLC) increases while the relative proportions of adenocarcinoma (AC) and small-cell lung

carcinoma (SCLC) decrease under increasing quartz exposure. In cases with no silicosis in the lung or its lymph nodes, the relative proportion for each of these 3 histological lung cancer types was nearly constant.⁷⁰

Since these analyses were based on the population of Wismut mining workers, the influence of other respiratory carcinogens in mining such as arsenic⁷¹ and radon^{72,73} on the distribution of lung tumors in patients with lung silicosis and no silicosis were considered as well.

The relationship between the type of silicosis and the distribution of histologic lung cancer types caused by quartz dust inhalation is the focus of this analysis. For the first time, we are able to differentiate between lymph node-only silicosis (LNOS) and lung silicosis (LS) as different stages of silicosis. According to the hypothesis that the DNA damage by inflammation and reactive oxygen species in the lung is the pathogenic mechanism for lung cancer induction, the distribution of lung cancer histologic types would be similar in cases with LNOS and LS.

Methods

Study population

The SDAG (Sowjetisch-Deutsche Aktiengesellschaft, a Soviet-German stock corporation) Wismut was a uranium mining company between 1946 and 1990 in the Ore Mountains, Saxony, and Thuringia in the former German Democratic Republic (GDR). Until 1990, nearly 400,000 people had worked in the WISMUT mines and corporation partners to mine a total of 220,000 tons of uranium.⁷⁴ Because of the strategic importance of uranium for the Soviet Union and its atomic weapons program during the Cold War, the Wismut and its workers had a privileged status in the former GDR. In 1957, the Institute of Pathology in Stollberg (Saxony) became part of Wismut health care institutions. Before the Wismut was disbanded in 1990 in the course of the German reunification, 29,087 autopsy cases with protocols and biomaterial (400,000 tissue slides, 66,000 tissue blocks, and 238 whole lungs) were recorded in this pathology.⁷⁴ In 1991, this repository was transferred into ownership of the Federal Republic of Germany. At the German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, the autopsy data were transferred into a new database. In three subprojects, the data were rearranged and reevaluated in a partnership between the DKFZ and the German Federation of Institutions for Statutory Accident Insurance and Prevention (HVBG), the previous institution of the German Social Accident Insurance (DGUV). First, the database was examined for cases with complete personnel data and a history of Wismut employment (Figure 1). Female section cases were not considered in

order to receive results unbiased by gender.⁷⁵ Furthermore, the database was matched with the Wismut X-ray picture search card index, the Wismut personnel archive, and the job-exposure matrix of the HVBG. Cases with missing data were excluded. At this step, the population contained 15,314 male Wismut miners older than 15 years with a recorded autopsy and a year of death before 1991.

Section protocols and reference pathology

Since 1994, the standard of ICD-9 (International Classification of Diseases, Ninth Revision) was further used to reevaluate the diagnoses of the section protocols according to the World Health Organization (WHO) criteria.⁷⁶ On the basis of ICD-9 coding, 12,053 cases with death different from lung cancer were excluded (Figure 1).

In the second part, the biomaterial data of the Stollberg repository was reevaluated and was added to the database in the period of 1996–2001. The histological type of lung cancer (ICD-9 162) and the status of silicosis (ICD-9 500, 502–505) of available tissue slides and tissue blocks were independently reevaluated by three reference pathologists.^{74,75} Their rating was documented in a standardized protocol and added to the database.⁷⁵ While the section protocol data only include information about the presence or absence of lung cancer and silicosis, the results of the reference pathology provide a better differentiation of the histological cancer type, tumor location, and state of metastasis. The pathologists examined each tissue slide to diagnose the histological cancer type and the status of silicosis for each individual worker (yes, no, not applicable). Because more than 50% of non-small-cell lung cancers include more than 1 histological carcinoma type,⁷⁵ only observations were considered in which at least 2 of the 3 pathologists agreed on exactly 1 histological type of the lung tumor. Due to small case numbers of other diagnosed lung cancer types, histological lung carcinoma types with the largest number of cases were included: squamous cell lung carcinoma (SqLC), adenocarcinoma (AC), and small-cell lung carcinoma (SCLC). There were 187 cases with an unclear judgment of the reference pathology; 267 cases had more than one clear judgment; and 55 cases had other than the focused tumor types (Figure 1). Furthermore, the reference pathology determined the existence of silicosis in the lung (yes, no, not applicable). As an intermediate stage, lymph node-only silicosis (yes, no) was also documented, so the lung cancer cases could be categorized in cases without silicosis in lung parenchyma and its lymph nodes (WOS); with lung silicosis, which always includes lymph node silicosis (LS), and with lymph node-only silicosis (LNOS). At least 2 pathologists had to agree on the

type of silicosis. Two hundred cases have been excluded because of no or ambiguous judgment (Figure 1).

Data of exposure to quartz, radon, and arsenic

A detailed job-exposure matrix (JEM) for the annual quartz, arsenic, and radon exposures for the Wismut miners was established in the third part of the partnership between the DKFZ and the HVBG, ended in June 2003.^{75,77–79} The JEM depends on the year of starting and ending work in Wismut, the type of occupation, number and length of work shifts, and the local conditions at the workplaces of the miners. Available measurements of breathing air pollution, working condition reconstructions, and theoretic models were used to determine the matrix parameters as realistically as possible.⁷⁸

Available exposure data are very fragmentary before the year 1960. Therefore, the cumulative quartz exposure was estimated in models using historical workplace conditions accounting for geological conditions, former mining technology, and air conditions/ventilation. In this time, the quartz concentration was very high, with up to 20 mg/m³. In 1960, dust control measurements started to reduce the exposure to quartz. In a dust experiment, measurements of the historical konimetric samples were compared with measurements of modern gravimetric samples, and as a result it was possible to convert the historical data to modern values.⁷⁹

Cumulative lifetime quartz dust exposure was measured as quartz years in mg/m³ × years. Arsenic exposure was set as cumulative arsenic exposure in µg/m³ × years. The exposure to radon was set as working-level months (WLM). One working level (WL) is equivalent to any combination of short-lived radon daughter products in 1 liter of clean air that will result in the ultimate emission of 2.08×10^{-8} Joule potential particle energy ($\approx 1.3 \times 10^5$ MeV). One working-level month corresponds to 170 hours of one WL.⁷⁵ Depending on the dates of the working start and the working end in the SDAG Wismut or the date of death, the time since the last exposure and the duration of exposure were calculated for quartz dust, arsenic, and radon (in years, respectively).

Twenty-eight cases were excluded because of incomplete exposure data. Thirteen cases had negative exposure values due to the calculation formula and an exposure time of less than 1 year. These negative values were explained as rounding errors in the computation of the individual exposures of the JEM. In these cases, exposure values were set to zero.

The study population presented in this article included a total of 2,524 cases (Figure 1). Since the base

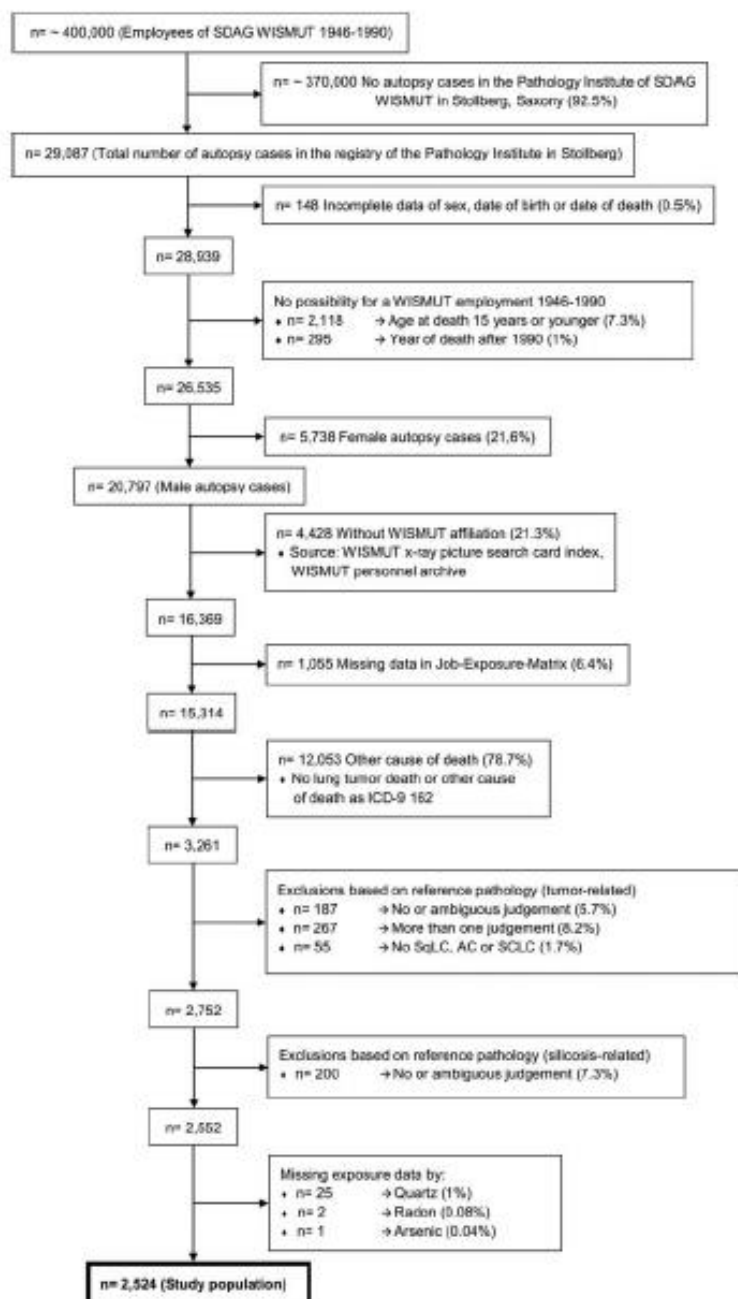


Figure 1. Creation of the study population, following the principles of a CONSORT flow diagram. SqLC = squamous cell lung carcinoma; AC = adenocarcinoma; SCLC = small cell lung carcinoma.

of the investigation was a pathological archive founded between 25 and 50 years ago and without any available names or other specific personal data, it was neither necessary nor possible to get informed consent.

Statistics

The agreement of the diagnoses of the 3 pathologists was compared by Cohen's kappa coefficient.

We used a multinomial (polynomial) logistic regression model to analyze the influence of silicosis status and quartz exposure on the histological lung cancer type.⁴⁰ The probability of developing AC, SCLC, or SqLC was estimated under growing exposure levels of quartz dust for WOS, LNOS, and LS. Because of the mathematical properties of such a regression model, the result as a relative proportion for 1 tumor type has to be interpreted as a conditional, predicted probability relative to the 2 other tumor types.

All calculations were performed using STATA software, version 13.1 (StataCorp LP, College Station, TX). The model was estimated using STATA command MLOGIT with the outcome cancer type. *Status of silicosis, cumulative quartz exposure, duration of quartz exposure, time since last quartz exposure, cumulative radon exposure, duration of radon exposure, time since last radon exposure, cumulative arsenic exposure, duration of arsenic exposure, time since last arsenic exposure, and age at death* were included as predictors. Apart from the type of silicosis and the cumulative quartz exposure, all other variables were held constant at the median value of the study population. The model estimated the relative proportions of dying on AC or SCLC for a miner using median exposure levels of radon and arsenic as well as the median age of death of the study population under increasing levels of cumulative quartz exposure from 0 to 65.4 mg/m³ x years. The relative proportions were estimated separately for each type of silicosis.

To compare our final model with the model of Taeger et al.,⁷⁰ we calculated the Akaike information criterion (AIC). The AIC provides information about the model fit considering explained variation and the parsimony of included variables.

Results

To evaluate the validity of the histology as the calculating base of the regression model, we first compared the diagnoses of the 3 pathologists. All of them showed a very good agreement of the diagnosis of the lung cancer type. Cohen's kappa coefficients were 0.72 (95% CI [0.70, 0.76]) comparing results of pathologists 1 and 2, 0.70 (95% CI [0.67, 0.72]) comparing results of pathologists 2

and 3, and 0.70 (95% CI [0.67, 0.72]) comparing results of pathologists 1 and 3. Comparing the results of silicosis type, the coefficients were a little lower: pathologist 1 vs pathologist 2: 0.60 (95% CI [0.58, 0.63]); pathologist 2 vs pathologist 3: 0.58 (95% CI [0.54, 0.61]); and pathologist 1 vs pathologist 3: 0.68 (95% CI [0.65, 0.70]).

The descriptive analysis of the study population showed that the highest number of a cancer type was observed for SCLC ($n = 1,093$) with 43.3%, followed by AC ($n = 734$) with 29.1% and SqLC ($n = 697$) with 27.6%. Figure 2 shows the numbers of mine workers in the study population according to the status of silicosis broken down by the quartiles of cumulative quartz exposure for each tumor type separately. For all lung cancer types, the number of cases with lung silicosis increased with increasing cumulative quartz exposure levels. The frequency of workers with LS (52.0%, $n = 1,312$) was the largest, followed by WOS (33.1%, $n = 837$) and LNOS (14.9%, $n = 375$).

The regression model was estimated and yielded the main result of this investigation. Characteristics of the involved population are shown in Table 1. The median values of the study population used in the multinomial logistic regression model are provided in Table 2. A summary of the main results is shown in Table 3. Full model results provide Figure 3. Odds ratios (ORs) of the coefficients of the model are shown in Supplement Part 1.

The relative proportions for the 3 lung cancer types by cumulative quartz exposure are derived from this model separately for the 3 silicosis statuses (Table 3; Figure 3). With increasing quartz exposure, the relative proportion of AC decreases while the relative proportion of SqLC simultaneously increases in all silicosis statuses. The relative proportion of SCLC is always the highest but stays approximately constant over the exposure range, again independent of silicosis status (Table 3; Figure 3).

Workers with lung silicosis including lymph node silicosis (LS) had a higher relative proportion of death due to squamous cell lung carcinoma (0 mg/m³ x years cumulative quartz exposure: 29.8%; 65.4 mg/m³ x years cumulative quartz exposure: 34.0%) or adenocarcinoma (30.1%; 25.4%) than those without silicosis in lung parenchyma and its lymph nodes (SqLC [WOS]: 23.1%; 26.4%; AC [WOS]: 26.1%; 22.1%) under cumulative quartz exposure levels from 0 to 65.4 mg/m³ x years, respectively. The relative proportion for small-cell lung carcinoma was lower in workers with LS (40.2%; 40.6%) than for those with no silicosis (50.8%; 51.5%).

In the case of squamous cell lung carcinoma, the relative proportion of LNOS (28.6%; 32.8%) is similar to that of LS (29.8%; 34.0%) and higher than that of WOS

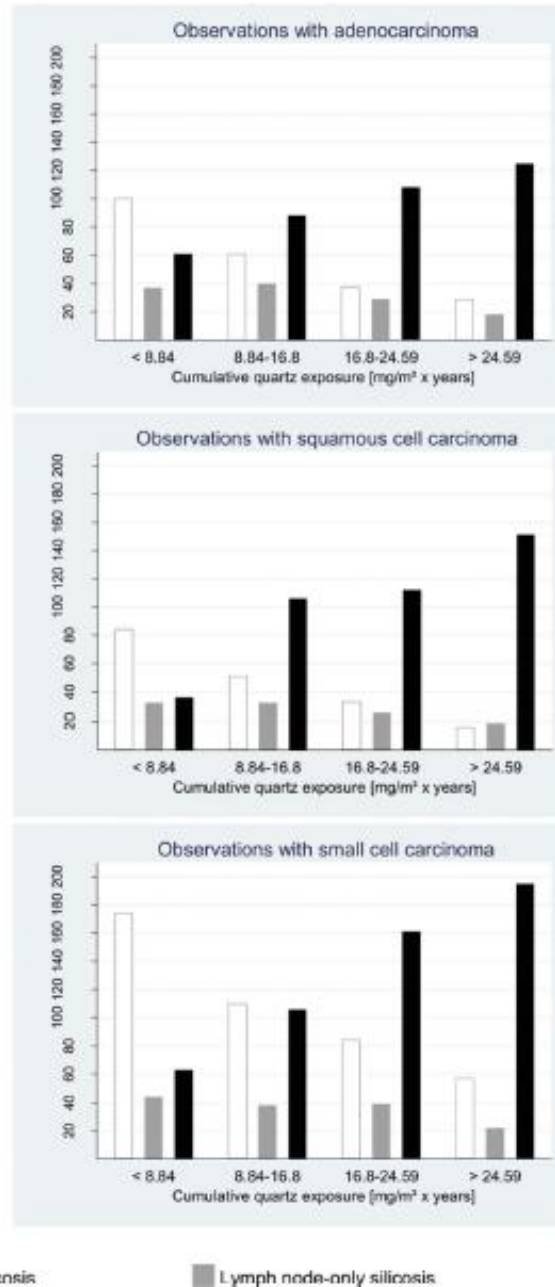


Figure 2. The development of the absolute number of cases in the study population in each group of silicosis over increasing quartz exposures.

Table 1. Characteristics of the 2,524 male German uranium miners with a lung cancer death by status of silicosis.

	No silicosis (n = 837)		Lymph node-only silicosis (n = 375)		Lung silicosis (n = 1,312)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Characteristics of the study population						
Age at death (years)	60.85	10.13	61.40	9.62	62.25	9.02
Cumulative quartz exposure (mg/m ³ × years)	12.79	9.62	15.13	9.50	20.84	9.91
Duration of quartz exposure (years)	14.19	9.42	14.70	10.0	15.17	9.33
Time since last quartz exposure (years)	12.67	11.57	15.05	11.47	14.49	10.88
Cumulative radon exposure (WLM)	525	553	659	574	961	641
Duration of radon exposure (years)	9.87	8.13	11.12	8.50	12.58	7.77
Time since last radon exposure (years)	13.61	11.56	16.63	11.10	16.47	10.08
Cumulative arsenic exposure (μg/m ³ × years)	53.83	103.88	81.16	131.13	144.02	182.34
Duration of arsenic exposure (years)	1.66	3.15	2.27	3.76	3.26	3.71
Time since last arsenic exposure (years)	8.90	12.10	13.64	13.94	15.65	12.47
	N	%	N	%	N	%
Type of cancer (based on reference pathology)						
Adenocarcinoma	228	27.2	124	33.1	382	29.1
Squamous cell lung carcinoma	184	22.0	108	28.8	405	30.9
Small cell lung carcinoma	425	50.8	143	38.1	525	40.0
Smoker						
No	12	1.4	6	1.6	45	3.4
Yes	99	11.8	53	14.1	471	35.8
Unknown	726	86.7	316	84.2	796	60.6

Note. SD = standard deviation; WLM = working-level months.

Table 2. Covariates of the regression model at their constant medians.

Covariate	Median	Covariate	Median	Covariate	Median
Age at death	62.03 years	Cumulative radon exposure	714.93 WLM	Cumulative arsenic exposure	31.61 μg/m ³ × years
Duration of quartz exposure	12.94 years	Duration of radon exposure	10.07 years	Duration of arsenic exposure	1.00 years
Time since last quartz exposure	13.29 years	Time since last radon exposure	15.68 years	Time since last arsenic exposure	12.36 years

Note. WLM = working-level months.

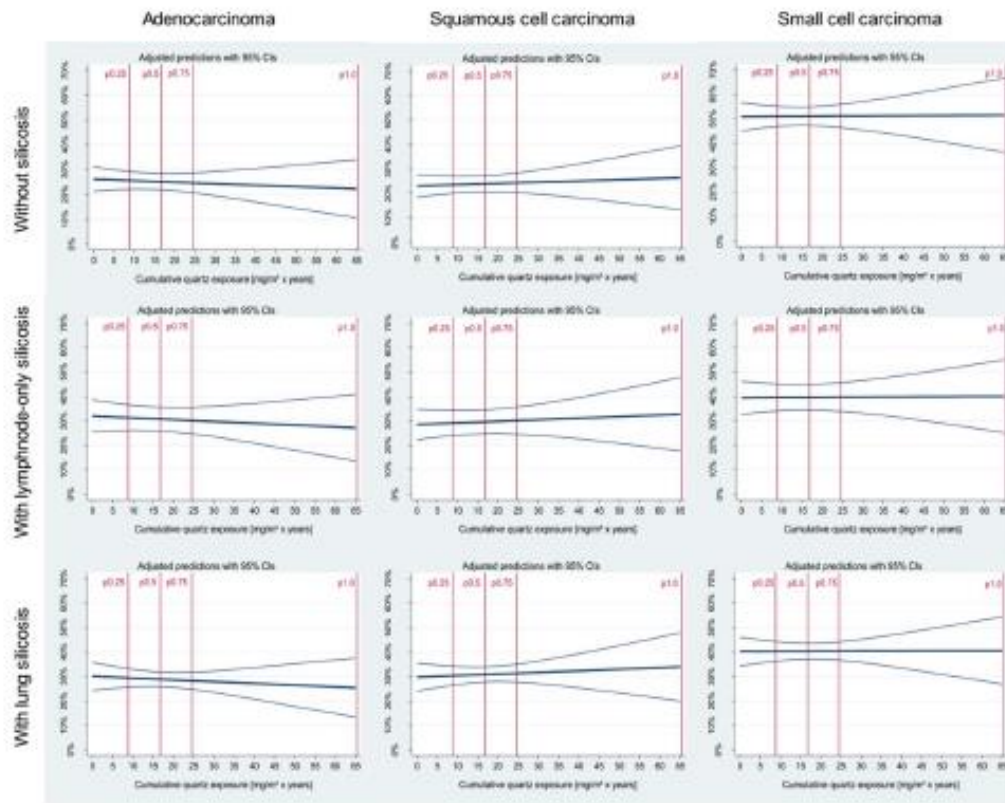
(23.1%; 26.4%). The relative proportions of small-cell lung carcinoma for LNOS (39.5%; 40.1%) and LS (40.2%; 40.6%) were lower than for WOS (50.8%; 51.5%). Adenocarcinoma in LNOS (32.0%; 27.1%) and LS (30.1%;

25.4%) was more prevalent than in WOS (26.1%; 22.1%). Hence, the relative proportions for the histological subtypes were similar for workers with LNOS and LS, but different from workers with WOS. In addition, Table 3

Table 3. Relative proportions as results of the regression model at different quantiles of cumulative quartz exposure with 95% CI.

Quantiles of the cumulative quartz exposures	AC		SqLC		SCLC	
	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
Without silicosis						
p0	26.1	[21.20, 31.05]	23.1	[18.45, 27.67]	50.8	[45.11, 56.51]
p25	25.6	[22.04, 29.09]	23.5	[20.05, 26.94]	50.9	[46.83, 55.04]
p50	25.1	[21.84, 28.28]	23.9	[20.68, 27.12]	51.0	[47.27, 54.81]
p75	24.6	[20.63, 28.53]	24.3	[20.32, 28.26]	51.1	[46.42, 55.83]
p100	22.1	[10.35, 33.92]	26.4	[13.24, 39.53]	51.5	[36.21, 66.75]
Lymph node-only silicosis						
p0	32.0	[25.46, 38.53]	28.6	[22.30, 34.79]	39.5	[32.74, 46.18]
p25	31.3	[26.15, 36.50]	29.1	[23.99, 34.22]	39.6	[34.08, 45.06]
p50	30.7	[25.89, 35.56]	29.6	[24.73, 34.49]	39.7	[34.45, 44.88]
p75	30.1	[24.73, 35.56]	30.1	[24.59, 35.63]	39.8	[33.93, 45.57]
p100	27.1	[13.45, 40.91]	32.8	[17.64, 47.85]	40.1	[25.04, 55.11]
Lung silicosis						
p0	30.1	[24.38, 35.73]	29.8	[24.11, 35.41]	40.2	[34.28, 46.09]
p25	29.4	[25.61, 33.12]	30.3	[26.45, 34.19]	40.3	[36.24, 44.31]
p50	28.8	[25.87, 31.77]	30.8	[27.79, 33.87]	40.4	[37.16, 43.54]
p75	28.3	[24.80, 31.72]	31.3	[27.75, 34.91]	40.4	[36.69, 44.14]
p100	25.4	[13.25, 37.56]	34.0	[19.87, 48.07]	40.6	[26.76, 54.48]

Note. CI = confidence interval; AC = adenocarcinoma; SqLC = squamous cell lung carcinoma; SCLC = small cell lung carcinoma. The quantiles of the cumulative quartz exposure for the estimated proportions were p0 = 0 mg/m³ × years; p25 = 8.8 mg/m³ × years; p50 = 16.8 mg/m³ × years; p75 = 24.6 mg/m³ × years; p100 = 65.4 mg/m³ × years.



Median values of the covariates of the multinomial regression model: age at death 62.0 years; duration of quartz exposure 12.9 years; time since last quartz exposure 13.3 years; cumulative radon exposure 714.9 WLM; duration of radon exposure 10.0 years; time since last radon exposure 15.7 years; cumulative arsenic exposure 31.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{years}$; duration of arsenic exposure 1.0 years; time since last arsenic exposure 12.4 years

Figure 3. An overview of all results of the estimated model. While Table 3 only shows the results at specific quantiles, Figure 3 presents information about every possible cumulative quartz exposure for each group of lung silicosis and lung carcinoma.

provides model-based 95% confidence intervals (CIs). These are relatively narrow around the 50% quartile of exposure and increasingly widen toward lower and, particularly, higher exposures. Furthermore, as a supplement, Table 4 is provided with the estimated relative proportions and the observed probabilities of the study population in comparison to a reported distribution of the leading lung cancer types.

The AIC (Akaike information criterion) for the model with all variables was 5,378.06. The lowest AIC (5,364.873) was observed for another model without the variables *time since last radon exposure*, *duration of radon exposure*, *cumulative arsenic exposure*, *duration of arsenic exposure*, and *time since last arsenic exposure*. Weighing this small increase in the AIC against the advantage of direct comparability with Taeger et al.,⁷⁰ we decided to fit the full model and

not to remove these variables from the model. Usually, a lower AIC indicates the better fit in the comparison of various models. The results for modeling without the variable *duration of quartz exposure* as the duration variable of leading interest are shown in Supplement Part 2.

Comment

Inhaled crystalline quartz dust has been classified as a lung carcinogen.¹⁷ In this article, the distribution of the major lung cancer histologies in miners with lymph node-only silicosis has been investigated from the health archive of the world's third-biggest mining company at its time, the SDAG Wismut. Established in 1946 for solving the lack of uranium for the soviet atom bomb

Table 4. Estimated, observed, and reported results for the distribution of deaths by the leading histological lung cancers in a comparison.

	Estimated results ^a			Observed results ^b			Reported results ^c
	%	95% CI		N	%		%
Without silicosis							
AC	25.1	[21.84, 28.28]		228	27.2		28.0
SqLC	23.9	[20.68, 27.12]		184	22.0		44.0
SCLC	51.0	[47.27, 54.81]		425	50.8		20.0
			Σ	837	100	Σ	92.0
Lymph node-only silicosis							
AC	30.7	[25.89, 35.56]		124	33.1		
SqLC	29.6	[24.73, 34.49]		108	28.8		
SCLC	39.7	[34.45, 44.88]		143	38.1		
			Σ	375	100		
Lung silicosis							
AC	28.8	[25.87, 31.77]		382	29.1		
SqLC	30.8	[27.79, 33.87]		405	30.9		
SCLC	40.4	[37.16, 43.54]		525	40.0		
			Σ	1,312	100		

Note. CI = confidence interval; AC = adenocarcinoma; SqLC = squamous cell carcinoma; SCLC = small lung cell carcinoma.

^aEstimated results of the multinomial regression model at the p50 quantile with 95% CI of the cumulative quartz exposure in this study.

^bObserved results in absolute and relative shares of the involved population in this study.

^cReported results by the IARC⁴⁰.

program, the miners in the first decade of the Wismut history (1946–1960) had to work under high dust exposure (containing crystalline quartz, radon, and arsenic) with very limited occupational protection. Established standards in mining such as wet drilling, sufficient ventilation, and personal protection measures were not met in this period. From the autopsy repository, 29,087 cases were available. Of these, 2,524 cases fulfilled the inclusion criteria of our study population. Its large size, the comprehensive exposure data derived from a JEM, and the validation of histological cancer types by the reference pathology with their high agreement of the independent diagnoses are strengths of this study. However, our sample does not represent the Wismut cohort as a whole. The study population includes only deceased male mine workers with a documented lung cancer as the cause of death who were autopsied for reasons not documented in the database. All had worked as miners in their occupational history. The Wismut cohort, on the other hand, is composed of women and men with diverse causes of death. It is not known how reliable the JEM and therefore the exposure estimates are. The conversion of historical data to modern values may introduce bias. It is beyond the scope of this article to discuss the construction of this JEM. However, there is only this JEM available for Wismut mining, but care must be taken in transferring the results to other settings with different JEMs.

To allow for comparison with previously published results, all exposure variables of the JEM were considered in the multinomial logistic regression model. To remove some variables or all variables in case of arsenic, as the AIC indicated, is not a possible decision since the

carcinogenic effects of arsenic would be excluded. However, the inclusion of all variables of radon and arsenic exposure did not improve the AIC. This is one of the strengths of this study: the established model pays attention to all measured carcinogens of the miners. A great number of cases and independently controlled pathological data were available to build an estimation model with a well-evaluated JEM. Furthermore, dose-response and time-response effects are included in one model to make the predictions between silicosis and tumor type as certain as possible. This causes limitations at the same time. Statistical methods to evaluate this approach conflict with logical considerations as shown in the preceding example of the AIC. The model establishes a standard relationship between the observed cases of miners. The relative proportions in the end are estimation results based on the model. This causes well-known statistical problems, for example, differences during the maximum-likelihood procedure and over- or underestimation in ranges of rare data. This is reflected by the increasing 95% CIs in low or high cumulative quartz exposures. So the model is only useful in case of the same carcinogens and their exposures, but it provides the best opportunity for prediction in this situation.

Reference pathology data show the results of the independent reinvestigation by 3 pathologists of the cell type of the lung cancer and the status of silicosis. This helps to prevent a confounder that appears in section-based data: LNOS in an advanced stage shows the same macroscopic changes as LS does. Former investigations had shown that more than 50% of the workers dying of lung cancer had lung silicosis and 13% had lymph node-only silicosis.⁷⁴ This is reflected by our subsample of the study

population of this study (LS 52%; LNOS 15%). Consequently, it can be assumed that the quite rigid exclusion criteria did not introduce a major selection bias regarding the type of silicosis. However, since not all lymph nodes of the lung could be included in the tissue repository, it is possible that some cases of LNOS have been missed.⁶² Furthermore, in up to 50% of lung tumor patients, more than 1 major histological tumor type could be found.⁸¹ So the separation of all cases in 3 tumor types is always linked with some uncertainty. This is especially important in cases of AC and SqLC. Both are summarized in clinical diagnostics and therapeutics as non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) in contrast to SCLC because of their presentation, metastatic behavior, and therapy response. Moreover, adenosquamous lung carcinoma is known as an entity of NSCLC and with histological and genetic characteristics of AC and SqLC, respectively.⁸³ Although there were not enough case reports in this database for a more differentiated subgroup analysis, it shows the possibility of mixing up AC and SqLC in the histological diagnostic workup based on a histological sample from a macroscopic tumor.

There is a strong additive effect for lung cancer risk between silicosis and smoking.⁸⁴ Smoking as a confounder could not be systematically evaluated in this analysis since smoking status was available for only 686 of the 2,524 cases in the study population. Among these, there were 623 smokers (90.8%). According to Kreuzer et al.,⁷² the percentage of smokers among those with missing information on tobacco use is expected to be equally high.

Hence, smoking is a potential confounder of the relation between the relative proportions of the lung cancer types with silica exposure. However, Kreuzer et al.⁷² and Bröske-Hohlfeld et al.⁸⁵ have argued that any confounding is probably small, given that almost all miners were tobacco smokers, minimizing the potential of any major systematic correlation between smoking status and silica exposure.

Smoking increases the risk predominantly of SqLC, followed by SCLC and AC.⁸¹ In this database, the highest number of observed cases referred to SCLC. Table 5

shows the probabilities of the 3 histological lung cancer types separately among smokers and nonsmokers in the subgroup of our sample with known smoking status. In fact, the probability for SqLC (42.6%) and SCLC (30.0%) was higher among smokers compared to nonsmokers (38.1% and 23.8%, respectively). However, there was no indication for an association between smoking status and cumulative quartz exposure among the subgroup with known smoking status (20.95 vs 19.4 mg/m³ x years in smokers vs nonsmokers, respectively). The absence of an association between smoking status and our exposure of interest renders any relevant confounding unlikely. That is the same result as published and discussed by Taeger et al.⁸²: smoking might be related to silicosis status, but "it is likely not related to quartz exposure." Nevertheless, complete smoking data would have strengthened our analysis, too.

Some degree of effect modification of the impact of the cumulative quartz on the composition of the histological lung tumor types by smoking status cannot be ruled out. It would be compatible with an effect modification of smoking on the action of quartz exposure. If that would be the case to any significant magnitude, we would expect more advanced silicosis status among smokers. This, however, was not observed. The probability for any particular status of silicosis in smokers was nearly the same as in nonsmokers (Table 5).

The histological composition of our sample shows a marked difference from the distribution of lung cancer subtypes in the general population. It has been reported that 20% of male lung cancer is SCLC, 44% is SqLC, 28% AC, and 9% is large cell or undifferentiated carcinomas.⁸⁶ The largest difference concerns the probability of SCLC (43.3% in our sample).

All tumor types share the leading genetic principles on the way from a normal cell to an invasive carcinoma. These include "allelic losses (LOH), chromosomal instability and imbalance, mutations in oncogenes and tumor suppressor genes, epigenetic gene silencing through promoter hypermethylation and aberrant expressions of genes involved in the control of cell proliferation."⁸⁷ The dynamic interplay between these effects in the course of carcinogenesis is likely different between tumor types.

Table 5. Smokers by lung tumor and silicosis type.

Smoker	AC		SqLC		SCLC		WOS		LNOS		LS		All	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
no	24	38.1	15	23.8	24	38.1	12	19.0	6	9.5	45	71.5	63	100
yes	171	27.4	187	30.0	265	42.6	99	15.9	53	8.5	471	75.6	623	100
	195		202		289		111		59		516		686	

Note. AC = adenocarcinoma; SqLC = squamous cell carcinoma; SCLC = small lung cell carcinoma; WOS = without silicosis in lung parenchyma and its lymph nodes; LNOS = lymph node-only silicosis; LS = lung silicosis.

For example, mutations in the most important tumor suppression gene, TP53, are more frequent in SCLC (70%) than in SqLC or AC (50%).⁸⁷ Furthermore, the activation of the important tumor suppression gene Retinoblastoma (Rb) 1 differs between SCLC and the other histological types. ACs have more mutations in k-RAS, a proto-oncogene.⁸¹ There are no major differences between the cancer cells of the same histological tumor type in different tumor patients, but there are differences between the cells of different tumor types.

Our results show a different pattern of the histological subtypes depending on the status of silicosis. SCLC was more frequently observed in the study population as the distribution in the general population would indicate. Furthermore, the relative proportion of SCLC in the multinomial regression model was the highest in miners without silicosis and shows comparable relative proportions for the other 2 statuses of silicosis. This raises 2 open questions. The first concerns the distinct composition of histological lung cancer types in our sample favoring SCLC, which are almost 2 times as frequent in the study population. The second concerns the fact that the composition of the histological subtypes depended on the status of silicosis with the highest relative proportion of SCLC in the subgroup of those miners without any silicosis.

As to the first question, the specific exposure situation of the miners obviously favors the genetic alteration leading to SCLC. The combination of radon and arsenic is specific for this study population. An increasing risk for SCLC under radon exposure has also been observed by Taeger et al.⁷³, Jonsson et al.,⁸⁸ and Barros-Dios et al.⁸⁹ The reported relationship for arsenic and lung tumor type risk modification shows a more heterogeneous pattern. Higher risks for SCLC and SqLC, however, have been reported by Taeger et al.,⁷¹ Heck et al.,⁹⁰ and Chen et al.⁹¹ We can only speculate about the specific possible mechanisms on the molecular level.

As to the second question, we hypothesize that these results are influenced by differences of the duration of the development of SCLC and silicosis. The typical course of illness till death in case of SCLC is shorter than in the other histological types. Hence, in some miners there may have not been enough time to develop a more advanced status of silicosis. This is supported by the fact that the cumulative quartz exposure in SCLC cases (p50: 20.5 mg/m³ x years) does not differ significantly from the other cases (p50: AC 20.6 mg/m³ x years; SqLC 20.4 mg/m³ x years). Further, patients with SCLC on average died at the youngest age (60.8 years vs AC 62.1 years and SqLC 63.7 years) and had the shortest time since last exposure (11.6 years vs AC 16.0 years and SqLC 14.7 years).

Moreover, in our model, there was little variation of the relative proportions of SCLC with increasing

cumulative quartz exposure. So a strong relationship between increasing cumulative quartz exposure, especially in cases of short-lasting high-dose exposure, and an increasing probability for SCLC cannot be suspected. This is reflected by the fact that cases with SCLC had somewhat longer time of exposure compared to the other histological types (15.1 years vs AC 14.0 years and SqLC 13.0 years).

Previous studies have shown that increasing levels of quartz exposure and radon exposure cause a higher proportion of SqLC in patients with lung silicosis.⁷⁰ This was confirmed in this study although the relative proportion was less sensitive to increasing quartz exposure levels.⁷⁰ In summary, the results of our analysis support the hypothesis that lymph node-only silicosis entails the same probability of histological lung cancer subtypes as lung silicosis. One explanation could be that the carcinogenic effect of inhaled quartz dust is similar irrespective of the dose that is deposited and stored long term in the lung tissue. Both types of silicosis, however, differ considerably from the respective relative proportions in the subgroup of workers with no silicosis. An accurate relationship for the molecular effects could not be shown in this study. Further studies should consider combined effects of quartz and other co-carcinogens. Ultimately, long-term prospective studies are needed to establish more reliable dose-time relationships and to evaluate possible molecular mechanisms on the pathway between exposure and specific histological subtypes of lung carcinoma.

One limitation of this study is that only conclusions for lung cancer cases can be drawn. Smoking information was not available for all cases and we do not have information on the onset of silicosis. In further studies, lung cancer-free individuals and information of the progression of silicosis should be incorporated, as well as other mortality endpoints such cardiovascular diseases.

Conclusion

The current investigation including 2,524 autopsies from Wismut miners with lung cancer revealed similar distributions of the major lung cancer histologies in workers with lymph node-only silicosis and lung silicosis. The relative proportions of squamous cell lung carcinoma and adenocarcinoma were higher in workers with lung silicosis and lymph node-only silicosis and lower in case of small-cell lung carcinoma compared to workers with no silicosis. The results support the hypothesis that quartz-related carcinogenesis in case of lymph node-only silicosis is more similar to that in lung silicosis than it is to that in cases without silicosis since lung silicosis is known as the final stage after previous lymph node silicosis.

References

1. Air quality guidelines: global update 2005: particulate matter, ozone, nitrogen dioxide, and sulfur dioxide. Copenhagen: World Health Organization; 2006.
2. Ambient air pollution: A global assessment of exposure and burden of disease. World Health Organization; 2016.
3. Steiner S, Bisig C, Petri-Rink A, Rothen-Rutishauser B. Diesel exhaust: current knowledge of adverse effects and underlying cellular mechanisms. *Arch Toxicol*. 2016;90:1541–1553. doi:10.1007/s00204-016-1736-5.
4. Grigoratos T, Martini G. Brake wear particle emissions: a review. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2015;22:2491–2504. doi:10.1007/s11356-014-3696-8.
5. Thorpe A, Harrison RM. Sources and properties of non-exhaust particulate matter from road traffic: a review. *Sci Total Environ*. 2008;400:270–282. doi:10.1016/j.scitotenv.2008.06.007.
6. Mukherjee A, Agrawal M. A global perspective of fine particulate matter pollution and its health effects. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2017. doi:10.1007/978-94-007-5317-3.
7. Normohammadi M, Kakooei H, Omid L, Yari S, Alimi R. Risk assessment of exposure to silica dust in building demolition sites. *Saf Health Work*. 2016;7:251–255. doi:10.1016/j.shaw.2015.12.006.
8. Brown A, Barrett JES, Robinson H, Potgieter-Vermaak S. Risk assessment of exposure to particulate output of a demolition site. *Environ Geochem Health*. 2015;37:675–687. doi:10.1007/s10653-015-9747-3.
9. Bhagia LJ. Non-occupational exposure to silica dust. *Indian J Occup Environ Med*. 2012;16:95–100. doi:10.4103/0019-5278.111744.
10. Leung CC, Yu ITS, Chen W. Silicosis. *Lancet*. 2012;379:2008–2018. doi:10.1016/S0140-6736(12)60235-9.
11. Swanepoel AJ, Rees D, Renton K, Swanepoel C, Kromhout H, Gardiner K. Quartz exposure in agriculture: literature review and South African survey. *Ann Occup Hyg*. 2010;54:281–292. doi:10.1093/annhyg/meq003.
12. Aghilnejad M, Naserbakht A, Naserbakht M, Attari G. Silicosis among stone-cutter workers: a cross-sectional study. *Tanaffos*. 2011;38–41.
13. Sanderson WT, Steenland K, Deddens JA. Historical respirable quartz exposures of industrial sand workers: 1946–1996. *Am J Ind Med*. 2000;38:389–398.
14. Park R, Rice F, Stayner L, Smith R, Gilbert S, Checkoway H. Exposure to crystalline silica, silicosis, and lung disease other than cancer in diatomaceous earth industry workers: a quantitative risk assessment. *Occup Environ Med*. 2002;59:36–43.
15. Rafeemanesh E, Majidi MR, Ehteshamfar SM, Fahoul MJ, Sadeghian Z. Respiratory diseases in agate grinding workers in Iran. *Int J Occup Environ Med*. 2014;5:130–136.
16. Reuzel PG, Bruijntjes JP, Feron VJ, Woutersen RA. Sub-chronic inhalation toxicity of amorphous silicas and quartz dust in rats. *Food Chem Toxicol*. 1991;29:341–354.
17. IARC. Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. In: IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks of Chemicals; vol. 68. Lyon: WHO; 1997.
18. Ooi CGC, Khong PL, Cheng RSY, et al. The relationship between mediastinal lymph node attenuation with parenchymal lung parameters in silicosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7:1199–1206.
19. Böcker W, Aguzzi A. Pathologie. 4., vollst. überarb. Aufl. Munich: Urban & Fischer; 2008.
20. Cowie RL. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:1460–1462. doi:10.1164/ajrccm.150.5.7952577.
21. Rees D, Murray J. Silica, silicosis and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11:474–484.
22. teWaterNaude JM, Ehrlich RI, Churchyard GJ, et al. Tuberculosis and silica exposure in South African gold miners. *Occup Environ Med*. 2006;63:187–192. doi:10.1136/oem.2004.018614.
23. Rushton L. Chronic obstructive pulmonary disease and occupational exposure to silica. *Rev Environ Health*. 2007;22:255–272.
24. Hnizdo E, Vallyathan V. Chronic obstructive pulmonary disease due to occupational exposure to silica dust: a review of epidemiological and pathological evidence. *Occup Environ Med*. 2003;60:237–243.
25. Ehrlich RI, Myers JE, teWaterNaude JM, Thompson ML, Churchyard GJ. Lung function loss in relation to silica dust exposure in South African gold miners. *Occup Environ Med*. 2011;68:96–101. doi:10.1136/oem.2009.048827.
26. Vega Miranda J, Pinto Penaranda LF, Marquez Hernandez JD, Velasquez Franco CJ. Microscopic polyangiitis secondary to silica exposure. *Reumatol Clin*. 2014;10:180–182. doi:10.1016/j.reuma.2013.04.009.
27. Al-Rajhi A, Brega EF, Colman NC. Microscopic polyangiitis associated with pleuropneumonia, pulmonary embolism and pulmonary hemorrhage as a complication of silicosis. *Respir Med Case Rep*. 2015;15:106–109. doi:10.1016/j.rmcr.2015.03.009.
28. Shibuya H, Sano H, Osamura K, Kujime K, Hara K, Hisada T. Microscopic polyangiitis accompanied by pleuritis as the only pulmonary manifestation of occupational silica exposure. *Intern Med*. 2010;49:925–929.
29. Bartunková J, Pelclová D, Fenclová Z, et al. Exposure to silica and risk of ANCA-associated vasculitis. *Am J Ind Med*. 2006;49:569–576. doi:10.1002/ajim.20327.
30. Prazakova S, Thomas PS, Sandrini A, Yates DH. Asbestos and the lung in the 21st century: an update. *Clin Respir J*. 2014;8:1–10. doi:10.1111/crj.12028.
31. IARC. Arsenic, metals, fibres and dusts. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; vol. 100C. Lyon: WHO; 2012.
32. Kuempel ED, Attfield MD, Vallyathan V, et al. Pulmonary inflammation and crystalline silica in respirable coal mine dust: dose-response. *J Biosci*. 2003;28:61–69.
33. Naidoo RN, Robins TG, Murray J. Respiratory outcomes among South African coal miners at autopsy. *Am J Ind Med*. 2005;48:217–224. doi:10.1002/ajim.20207.
34. Buchanan D, Miller BG, Soutar CA. Quantitative relations between exposure to respirable quartz and risk of silicosis. *Occup Environ Med*. 2003;60:159–164.
35. Naghadehia MZ, Sereshkib F, Mohammadic F. Pathological study of the prevalence of silicosis among coal miners in Iran: a case history. *Atmospheric Environ*. 2014;83:1–5.
36. Castranova V, Vallyathan V. Silicosis and coal workers' pneumoconiosis. *Environ Health Perspect*. 2000;108:675–684.
37. Park HH, Girdler-Brown BV, Churchyard GJ, White NW, Ehrlich RI. Incidence of tuberculosis and HIV and

- progression of silicosis and lung function impairment among former Basotho gold miners. *Am J Ind Med*. 2009;52:901–908. doi:10.1002/ajim.20767.
38. Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton TC, et al. HIV infection and silicosis: the impact of two potent risk factors on the incidence of mycobacterial disease in South African miners. *AIDS*. 2000;14:2759–2768.
 39. Leung CC, Yew WW, Law WS, et al. Smoking and tuberculosis among silicotic patients. *Eur Respir J*. 2007;29:745–750. doi:10.1183/09031936.00134706.
 40. van Zyl Smit RN, Pai M, Yew WW, et al. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. *Eur Respir J*. 2010;35:27–33. doi:10.1183/09031936.00072909.
 41. Muzemba BA, Deguchi Y, Ngatu NR, Eitoku M, Hirota R, Suganuma N. Selenium and exposure to fibrogenic mineral dust: a mini-review. *Environ Int*. 2015;77:16–24. doi:10.1016/j.envint.2015.01.002.
 42. Cox-Ganser JM, Burchfiel CM, Fekedulegn D, Andrew ME, Ducatman BS. Silicosis in lymph nodes: the canary in the miner? *J Occup Environ Med*. 2009;51:164–169. doi:10.1097/JOM.0b013e31818f6a0f.
 43. Chapman JS, Ruckley VA. Microanalyses of lesions and lymph nodes from coalminers' lungs. *Br J Ind Med*. 1985;42:551–555.
 44. Verma DK, Ritchie AC, Muir, David CF. Dust content of lungs and its relationships to pathology, radiology and occupational exposure in Ontario hardrock miners. *Am J Ind Med*. 2008;51:524–531. doi:10.1002/ajim.20589.
 45. Seal RM, Cockcroft A, Kung I, Wagner JC. Central lymph node changes and progressive massive fibrosis in coalworkers. *Thorax*. 1986;41:531–537.
 46. Murray J, Webster I, Reid G, Kielkowski D. The relation between fibrosis of hilar lymph glands and the development of parenchymal silicosis. *Br J Ind Med*. 1991;48:267–269.
 47. Seaton A, Cherrie JW. Quartz exposures and severe silicosis: a role for the hilar nodes. *Occup Environ Med*. 1998;55:383–386.
 48. Honma K, Nelson G, Murray J. Intrapulmonary lymph nodes in South African miners—an autopsy survey. *Am J Ind Med*. 2007;50:261–264. doi:10.1002/ajim.20436.
 49. Davis GS, Pfeiffer LM, Hemenway DR. Expansion of interferon-gamma-producing lung lymphocytes in mouse silicosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;20:813–824. doi:10.1165/ajrcmb.20.4.3407.
 50. Davis GS, Holmes CE, Pfeiffer LM, Hemenway DR. Lymphocytes, lymphokines, and silicosis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2001;20:53–65.
 51. Zhang Z, Shen HM, Zhang QF, Ong CN. Involvement of oxidative stress in crystalline silica-induced cytotoxicity and genotoxicity in rat alveolar macrophages. *Environ Res*. 2000;82:245–252. doi:10.1006/enrs.1999.4025.
 52. Hamilton RF Jr, Thakur SA, Holian A. Silica binding and toxicity in alveolar macrophages. *Free Radic Biol Med*. 2008;44:1246–1258. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.12.027.
 53. Fanizza C, Ursini CL, Paba E, et al. Cytotoxicity and DNA-damage in human lung epithelial cells exposed to respirable alpha-quartz. *Toxicol In Vitro*. 2007;21:586–594. doi:10.1016/j.vitro.2006.12.002.
 54. Albrecht C, Borm PJA, Unfried K. Signal transduction pathways relevant for neoplastic effects of fibrous and non-fibrous particles. *Mutat Res*. 2004;553:23–35. doi:10.1016/j.mrfmm.2004.06.015.
 55. Thakur SA, Hamilton R Jr, Pakkarainen T, Holian A. Differential binding of inorganic particles to MARCO. *Toxicol Sci*. 2009;107:238–246. doi:10.1093/toxsci/kfn210.
 56. Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, et al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat Immunol*. 2008;9:847–856. doi:10.1038/ni.1631.
 57. Zhou T, Rong Y, Liu Y, et al. Association between proinflammatory responses of respirable silica dust and adverse health effects among dust-exposed workers. *J Occup Environ Med*. 2012;54:459–465. doi:10.1097/JOM.0b013e31824525ab.
 58. Gasse P, Mary C, Guenon I, et al. IL-1R1/MyD88 signaling and the inflammasome are essential in pulmonary inflammation and fibrosis in mice. *J Clin Invest*. 2007;117:3786–3799. doi:10.1172/JCI32285.
 59. Mohr C, Gerns D, Graebner C, et al. Systemic macrophage stimulation in rats with silicosis: enhanced release of tumor necrosis factor-alpha from alveolar and peritoneal macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1991;5:395–402. doi:10.1165/ajrcmb.5.4.395.
 60. van Berlo D, Knaapen AM, van Schooten F-J, Schins RP, Albrecht C. NF-kappaB dependent and independent mechanisms of quartz-induced proinflammatory activation of lung epithelial cells. *Part Fibre Toxicol*. 2010;7:13. doi:10.1186/1743-8977-7-13.
 61. Albrecht C, Schins, Roel PF, Höhr D, et al. Inflammatory time course after quartz instillation: role of tumor necrosis factor-alpha and particle surface. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2004;31:292–301. doi:10.1165/rcmb.2003-0300OC.
 62. Beamer CA, Holian A. Antigen-presenting cell population dynamics during murine silicosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;37:729–738. doi:10.1165/rcmb.2007-0099OC.
 63. Beamer CA, Migliaccio CT, Jessop F, Trapkus M, Yuan D, Holian A. Innate immune processes are sufficient for driving silicosis in mice. *J Leukoc Biol*. 2010;88:547–557. doi:10.1189/jlb.0210108.
 64. O'Reilly KMA, Phipps RP, Thatcher TH, Graf BA, van Kirk J, Sime PJ. Crystalline and amorphous silica differentially regulate the cyclooxygenase-prostaglandin pathway in pulmonary fibroblasts: implications for pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;288:L1010–L1016. doi:10.1152/ajplung.00024.2004.
 65. Doerner AM, Zuraw BL. TGF-beta1 induced epithelial to mesenchymal transition (EMT) in human bronchial epithelial cells is enhanced by IL-1beta but not abrogated by corticosteroids. *Respir Res*. 2009;10:100. doi:10.1186/1465-9921-10-100.
 66. Huaux F. New developments in the understanding of immunology in silicosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7:168–173. doi:10.1097/ACI.0b013e31802bf8a5.
 67. Sellamuthu R, Umbright C, Roberts JR, et al. Molecular insights into the progression of crystalline silica-induced pulmonary toxicity in rats. *J Appl Toxicol*. 2013;33:301–312. doi:10.1002/jat.2733.
 68. Borm PJA, Tran L, Donaldson K. The carcinogenic action of crystalline silica: a review of the evidence supporting secondary inflammation-driven genotoxicity as a principal mechanism. *Crit Rev Toxicol*. 2011;41:756–770. doi:10.3109/10408444.2011.576008.

69. Fanizza C, Freseigna AM, Maiello R, Paba E, Cavallo D. Evaluation of cytotoxic concentration-time response in A549 cells exposed to respirable alpha-quartz. *J Appl Toxicol*. 2009;29:537–544. doi:10.1002/jat.1440.
70. Taeger D, Pesch B, Johnen G, Wiethage T, Eisenmenger A. Silikose als modifizierender Faktor auf die Verteilung der führenden histomorphologischen Typen bösartiger Lungentumoren unter kumulativer Quarzexposition. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft*. 2006;(11–12):450–454.
71. Taeger D, Johnen G, Wiethage T, et al. Major histopathological patterns of lung cancer related to arsenic exposure in German uranium miners. *Int Arch Occup Environ Health*. 2009;82:867–875. doi:10.1007/s00420-008-0386-1.
72. Kreuzer M, Müller KM, Brachner A, et al. Histopathologic findings of lung carcinoma in German uranium miners. *Cancer*. 2000;89:2613–2621.
73. Taeger D, Fritsch A, Wiethage T, et al. Role of exposure to radon and silicosis on the cell type of lung carcinoma in German uranium miners. *Cancer*. 2006;106:881–889. doi:10.1002/cncr.21677.
74. Wesch H, Wiethage T, Spiethoff A, Wegener K, Müller KM, Mehlhorn J. German uranium miner study—historical background and available histopathological material. *Radiat Res*. 1999;152:S48–S51.
75. Wesch H, Eisenmenger A, Mueller K-M, Wiethage T. Radiologische Erfassung, Untersuchung und Bewertung bergbaulicher Altlasten - Gesundheitliche Bewertung - Teilprojekt Pathologie. Berlin: Schriftenreihe: Naturschutz und Reaktorsicherheit; 2005. www.bmubund.de/N35295/.
76. World Health Organization. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death: Based on the recommendations of the ninth revision conference, 1975, and adopted by the twenty-ninth World Health Assembly. Geneva: World Health Organization; 1977.
77. Hambeck L, Lehmann F, Linkert K-H, et al. Belastung durch ionisierende Strahlung im Uranerzbergbau der ehemaligen DDR: Abschlussbericht zu einem Forschungsvorhaben. Bochum, Sankt Augustin: HVBG; 1998.
78. HVBG. Studie zur retrospektiven Analyse der Belastungssituation im Uranerzbergbau der ehemaligen SDAG Wismut mit Ausnahme der Strahlenbelastung für die Zeit von 1946 bis 1990. Sankt Augustin: HVBG, Hauptverband der Gewerblichen Berufsgenossenschaften; 2000.
79. Dahmann D, Bauer H-D, Stoyke G. Retrospective exposure assessment for respirable and inhalable dust, crystalline silica and arsenic in the former German uranium mines of SAG/SDAG Wismut. *Int Arch Occup Environ Health*. 2008;81:949–958. doi:10.1007/s00420-007-0287-8.
80. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied logistic regression. 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2013. Wiley series in probability and statistics.
81. Travis WD, ed. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart: [editorial and consensus conference in Lyon, France, March 12–16, 2003]. Repr. Lyon: IARC Press; 2007. World Health Organization classification of tumours; vol. 7.
82. Taeger D, Brüning T, Pesch B, et al. Association between lymph node silicosis and lung silicosis in 4,384 German uranium miners with lung cancer. *Arch Environ Occup Health*. 2011;66:34–42. doi:10.1080/19338244.2010.506494.
83. Bastide K, Ugolin N, Levalois C, Bernaudin J-F, Chevillard S. Are adenocarcinomas lung carcinomas a simple mix of adenocarcinomas and squamous cell carcinomas, or more complex at the molecular level? *Lung Cancer*. 2010;68:1–9. doi:10.1016/j.lungcan.2009.11.001.
84. Kurihara N, Wada O. Silicosis and smoking strongly increase lung cancer risk in silica-exposed workers. *Ind Health*. 2004;42:303–314.
85. Bröske-Hohfeld I, Rosario AS, Wölke G, et al. Lung cancer risk among former uranium miners of the WISMUT Company in Germany. *Health Phys*. 2006;90:208–216. doi:10.1097/01.HP.0000175443.08832.84.
86. Parkin DM. Cancer incidence in five continents, vol. VIII. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2002. IARC scientific publications; no. 155.
87. Pfeifer GP, Denisenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene*. 2002;21:7435–7451. doi:10.1038/sj.onc.1205803.
88. Jonsson H, Bergdahl IA, Åkerblom G, et al. Lung cancer risk and radon exposure in a cohort of iron ore miners in Malmberget, Sweden. *Occup Environ Med*. 2010;67:519–525. doi:10.1136/oem.2009.047449.
89. Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M, Castro-Bernárdez M, Abal-Arca J, Tojo-Castro M. Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk. A case-control study in Galicia, Spain. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21:951–958. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-0146-T.
90. Heck JE, Andrew AS, Onega T, et al. Lung cancer in a US population with low to moderate arsenic exposure. *Environ Health Perspect*. 2009;117:1718–1723. doi:10.1289/ehp.0900566.
91. Chen C-L, Chiou H-Y, Hsu L-L, Hsueh Y-M, Wu M-M, Chen C-J. Ingested arsenic, characteristics of well water consumption and risk of different histological types of lung cancer in northeastern Taiwan. *Environ Res*. 2010;110:455–462. doi:10.1016/j.envres.2009.08.010.

8. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Greifswald, den 8. November 2018

Stefan Mielke

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Titel	Herr
Vorname	Stefan
Name	Mielke
Geburtsort	Zschopau, Sachsen
Geburtsdatum	09. September 1990
Wohnort	██████ Greifswald
Straße	████████████████████
Land	Deutschland
Familienstand	ledig, keine Kinder

Schulische und universitäre Ausbildung

2009-2015	Studium der Humanmedizin an der Universität Greifswald
2009	Abitur am Gymnasium Zschopau mit Besonderer Lernleistung zum Thema: „Nahwärmeverbund Zschopau – ein Beispiel für die Nutzung alternativer Energiequellen im Erzgebirge“
2001-2009	Besuch des Gymnasiums Zschopau
1997-2001	Besuch der Grundschule „Am Zschopenberg“

Berufliche Tätigkeit

01/2016 -	Wissenschaftlicher Mitarbeiter (Arzt) der Universitätsmedizin Greifswald
-----------	---

Greifswald, den 8. November 2018

Stefan Mielke

10. Danksagung

Mein erster und ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Wolfgang Hoffmann dafür, dass er sich dieser Thematik angenommen und mit hohem persönlichem Einsatz die wissenschaftliche Begleitung der Umsetzung dieser Dissertation übernommen hat. Seine stets kritischen wie hilfreichen Anmerkungen haben die Realisierung bzw. den Abschluss dieser Arbeit erst ermöglicht.

Mein großer Dank gilt auch Herrn Dr. Dirk Taeger sowie Herrn Prof. Thomas Brüning aus dem Institut für Prävention und Arbeitsmedizin in Bochum für ihre schnelle und exzellente Hilfe. Ihre wertvollen Ideen und Kritiken waren insbesondere ein wichtiger Grundpfeiler für die Publikation.

Weiterhin möchte ich Frau Dr. Kerstin Weitmann aus dem Institut für Community Medicine in Greifswald danken, die mir in den vielen kleinen Problemen und Notsituationen der Umsetzung stets eine herausragende Ansprechpartnerin war, insbesondere wenn es um Feinheiten der methodischen Durchführung ging. Vielen Dank auch an Frau Andrea Poggendorf, die es mir ganz zu Beginn ermöglicht hat, mich mit meinem Promotionsvorhaben im Institut für Community Medicine vorzustellen. Zudem gilt dem Institut für Community Medicine und der Universitätsmedizin Greifswald mein Dank für die zur Verfügung gestellten Hilfsmittel und Ressourcen.

Ich danke weiterhin der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin für den Zugang zum Gesundheitsarchiv, dem Spitzenverband der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung und ihrer Vorgängerorganisationen für die Bereitstellung der Expositionsdaten sowie dem Deutschen Krebsforschungszentrum für die Weitergabe der Daten des Sektionsarchives. Ohne diese großen Vorarbeiten wäre die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen.

Abschließend möchte ich meiner liebsten Sophie, meinen Eltern und allen Freunden danken, die zu jeder Zeit wohlwollend durch Hinweise und Ratschläge die Fertigstellung dieser Arbeit begleitet und gefördert haben. Ohne sie gäbe es bis heute kein Ende.

11. Anhang

Programmcode für STATA - Erläuterung

Es handelt sich dabei um das Hauptprogramm master.do zur Berechnung der Publikationsergebnisse sowie der Ergebnisse dieser Dissertation. Die im Verlauf eingebetteten Teilprogramme crnewvar1.do, annewvar1.do, crnewvar2.do und annewvar2.do dienen der Rekodierung der Variablen aus dem übergebenen Auszug aus der Datenbank des Sektionsarchives sowie der Selektion der Studienpopulation. Die Teilprogramme sind hier in den Fließtext zum Erhalt der Logik eingefügt und durch Querstriche vom Code der master.do zum besseren Verständnis abgetrennt. Eine funktionierende master.do benötigt die Teilprogramme notwendigerweise im gleichen Arbeitsordner abgelegt:

```
do master
```

```
*Lymphnode Silicosis after Quartz Contact and the Distribution of the  
Histomorphologic Subtypes of Lungtumors in German Uranium Miners with Lung  
Cancer
```

```
*Data analysis using Stata, version 13.1
```

```
*Data: Subsample of uranpatho.mdb
```

```
*Autor: Stefan Mielke
```

```
*-----
```

```
version 13.1
```

```
set more off
```

```
capture log close
```

```
log using master, replace
```

```
use export_greifswald_data_wismut_01.dta, clear
```

```
*1. Cause of Death: only lung cancer or ICD-9 162
```

```
gen punkt = strpos(Aa1, ".")
```

```
gen Aa1_n = substr(Aa1,1,punkt-1)
```

```
replace Aa1_n = Aa1 if mi(Aa1_n)
```

```
destring Aa1_n, gen (Aa1_n1)
```

```
drop if Aa1_n1 > 162
```

```
drop if Aa1_n1 < 162
```

```
*1. Recoding of variables from former export_greifswald_data_wismut_01.dta
```

```
*1.1 Generating new variables - silicosis related
```

```
do crnewvar1
```

*File to generating new variables: silicosis

*Autor: Stefan Mielke

*-----

set more off

*Recoding status of silicosis

```
encode SilikoseJN1, gen(SilikoseJN1_n)
mvdecode SilikoseJN1_n, mv (1=.a) //missing value
mvdecode SilikoseJN1_n, mv (2=.b) //unjudgeable
replace SilikoseJN1_n = 0 if SilikoseJN1_n == 4 //no silicosis
replace SilikoseJN1_n = 1 if SilikoseJN1_n == 3 //silicosis
label define SilikoseJN1_n 0 "nein" 1 "ja", replace
```

```
encode SilikoseJN2, gen(SilikoseJN2_n)
mvdecode SilikoseJN2_n, mv (1=.a)
mvdecode SilikoseJN2_n, mv (2=.b)
replace SilikoseJN2_n = 0 if SilikoseJN2_n == 4
replace SilikoseJN2_n = 1 if SilikoseJN2_n == 3
label define SilikoseJN2_n 0 "nein" 1 "ja", replace
```

```
encode SilikoseJN3, gen(SilikoseJN3_n)
mvdecode SilikoseJN3_n, mv (1=.a)
mvdecode SilikoseJN3_n, mv (2=.b)
replace SilikoseJN3_n = 0 if SilikoseJN3_n == 4
replace SilikoseJN3_n = 1 if SilikoseJN3_n == 3
label define SilikoseJN3_n 0 "nein" 1 "ja", replace
```

```
foreach var of varlist SilikoseJN1_n SilikoseJN2_n SilikoseJN3_n {
    mvencode `var', mv(.a=0) override
    mvencode `var', mv(.b=0) override
}
gen SilikoseZwischen = SilikoseJN1_n + SilikoseJN2_n + SilikoseJN3_n
gen SilikosePath = 0
replace SilikosePath = 1 if SilikoseZwischen >1
*mvdecode SilikosePath, mv(0=.)
```

*Recoding status of no silicosis

```
encode NoSilikoseJN1, gen(NoSilikoseJN1_n)
mvdecode NoSilikoseJN1_n, mv (1=.a) //missing value
mvdecode NoSilikoseJN1_n, mv (2=.b) //unjudgeable
replace NoSilikoseJN1_n = 1 if NoSilikoseJN1_n == 4 //no silicosis
replace NoSilikoseJN1_n = 0 if NoSilikoseJN1_n == 3 //silicosis
label define NoSilikoseJN1_n 0 "nein" 1 "ja", replace
```

```
encode NoSilikoseJN2, gen(NoSilikoseJN2_n)
mvdecode NoSilikoseJN2_n, mv (1=.a)
mvdecode NoSilikoseJN2_n, mv (2=.b)
replace NoSilikoseJN2_n = 1 if NoSilikoseJN2_n == 4
replace NoSilikoseJN2_n = 0 if NoSilikoseJN2_n == 3
label define NoSilikoseJN2_n 0 "nein" 1 "ja", replace
```

```

encode SilikoseJN3, gen(NoSilikoseJN3_n)
mvdecode NoSilikoseJN3_n, mv (1=.a)
mvdecode NoSilikoseJN3_n, mv (2=.b)
replace NoSilikoseJN3_n = 1 if NoSilikoseJN3_n == 4
replace NoSilikoseJN3_n = 0 if NoSilikoseJN3_n == 3
label define NoSilikoseJN3_n 0 "nein" 1 "ja", replace

foreach var of varlist NoSilikoseJN1_n NoSilikoseJN2_n NoSilikoseJN3_n {
    mvencode `var', mv(.a=0) override
    mvencode `var', mv(.b=0) override
}
gen NoSilikoseZwischen = NoSilikoseJN1_n + NoSilikoseJN2_n + NoSilikoseJN3_n
gen NoSilikosePath = 0
replace NoSilikosePath = 1 if NoSilikoseZwischen >1
*mvdecode NoSilikosePath, mv(0=.)

*Recoding status of lymphnode-only silicosis
encode SilinurLymphknoten1, gen(SilinurLymphknoten1_n)
encode SilinurLymphknoten2, gen(SilinurLymphknoten2_n)
encode SilinurLymphknoten3, gen(SilinurLymphknoten3_n)

foreach var of varlist SilinurLymphknoten1_n SilinurLymphknoten2_n ///
SilinurLymphknoten3_n {
    replace `var' = 0 if `var' == 1
    replace `var' = 1 if `var' == 2
    label define `var' 0 "keine Angabe" 1 "ja", replace
}
gen LK_SilikoseZwischen = SilinurLymphknoten1_n + SilinurLymphknoten2_n ///
+ SilinurLymphknoten3_n
gen LK_SilikosePath = 0 if LK_SilikoseZwischen <=1 & !mi(LK_SilikoseZwischen)
replace LK_SilikosePath = 1 if LK_SilikoseZwischen >1
*mvdecode LK_SilikosePath, mv(0=.)

*Excluding of overlapping observations
*1. If SilikosePath & LK_SilikosePath == 1          -->Silicosis!
replace LK_SilikosePath = 0 if SilikosePath == 1
*mvdecode LK_SilikosePath, mv(0=.)
*2. If LK_SilikosePath & NoSilikosePath == 1        -->lymph node-only Silicosis!
replace NoSilikosePath = 0 if LK_SilikosePath == 1
*mvdecode NoSilikosePath, mv(0=.)
*3. If SilikosePath & NoSilikosePath == 1
*commends only, because no observations at this time

*Excluding useless variables
drop SilikoseJN1_n SilikoseJN2_n SilikoseJN3_n
drop NoSilikoseJN1_n NoSilikoseJN2_n NoSilikoseJN3_n
drop SilinurLymphknoten1_n SilinurLymphknoten2_n SilinurLymphknoten3_n
drop SilikoseZwischen LK_SilikoseZwischen NoSilikoseZwischen

exit

```

*1.2 Arranging variables: silicosis
do annewvar1

*File to analysing new variables: silicosis

*Autor: Stefan Mielke

*-----

set more off

*Generating variable of silicosis - only one status

gen Silikosestatus1 = 0

replace Silikosestatus1 = 1 if NoSilikosePath == 1

replace Silikosestatus1 = 2 if LK_SilikosePath == 1

replace Silikosestatus1 = 3 if SilikosePath == 1

mvdecode Silikosestatus1, mv(0=.)

label define Silikosestatus1_lb 1 "keine Silikose" 2 "nur LK-Silikose" ///

3 "Lungen+Lksilikose"

label value Silikosestatus1 Silikosestatus1_lb

*Generating variable of silicosis - overlapping

gen Silikosestatus2 = 0 if !mi(SilikosePath, LK_SilikosePath)

replace Silikosestatus2 = 1 if LK_SilikosePath == 1

replace Silikosestatus2 = 2 if SilikosePath == 1

replace Silikosestatus2 = 3 if LK_SilikosePath + SilikosePath == 2

label define Silikosestatus2 0 "keine Silikose" 1 "nur LK-Silikose" ///

2 "Lungensilikose" 3 "LK- und Lungensilikose"

label value Silikosestatus2 Silikosestatus2_lb

*--> only one observation with "LK- und Lungensilikose", decided to use ///

Silikosestatus 1 for further estimations

drop Silikosestatus2

drop NoSilikosePath LK_SilikosePath SilikosePath

exit

*1.3 Generating new variables - tumor related, only one value possible
do crnewvar2

*File to generating new variables: tumor diseases

*Autor: Stefan Mielke

*-----

set more off

*Recoding status of AdenoCa

encode AdenoCa1, gen(AdenoCa1_n)

encode AdenoCa2, gen(AdenoCa2_n)

encode AdenoCa3, gen(AdenoCa3_n)

foreach var of varlist AdenoCa1_n AdenoCa2_n AdenoCa3_n {

 replace `var' = 0 if `var' == 1

 replace `var' = 1 if `var' == 2

 label define `var' 0 "keine Angabe" 1 "ja", replace

}

gen AdenoCaZwischen = AdenoCa1_n + AdenoCa2_n + AdenoCa3_n

gen AdenoCaPath = 0

replace AdenoCaPath = 1 if AdenoCaZwischen >1

*Recoding status of SquamouscellCa

encode PlattenepithelCa1, gen(PlattenepithelCa1_n)

encode PlattenepithelCa2, gen(PlattenepithelCa2_n)

encode PlattenepithelCa3, gen(PlattenepithelCa3_n)

foreach var of varlist PlattenepithelCa1_n PlattenepithelCa2_n ///

PlattenepithelCa3_n {

 replace `var' = 0 if `var' == 1

 replace `var' = 1 if `var' == 2

 label define `var' 0 "keine Angabe" 1 "ja", replace

}

gen PlattenepithelCaZwischen = PlattenepithelCa1_n + PlattenepithelCa2_n ///

+ PlattenepithelCa3_n

gen PlattenepithelCaPath = 0

replace PlattenepithelCaPath = 1 if PlattenepithelCaZwischen >1

*Recoding status of SCLC

encode KleinzelligesCa1, gen(KleinzelligesCa1_n)

encode KleinzelligesCa2, gen(KleinzelligesCa2_n)

encode KleinzelligesCa3, gen(KleinzelligesCa3_n)

foreach var of varlist KleinzelligesCa1_n KleinzelligesCa2_n ///

KleinzelligesCa3_n {

 replace `var' = 0 if `var' == 1

 replace `var' = 1 if `var' == 2

 label define `var' 0 "keine Angabe" 1 "ja", replace

}

```

gen KleinzelligesCaZwischen = KleinzelligesCa1_n + KleinzelligesCa2_n ///
+ KleinzelligesCa3_n
gen KleinzelligesCaPath = 0
replace KleinzelligesCaPath = 1 if KleinzelligesCaZwischen >1

*Recoding status of NSCLC
encode NSCLC1, gen(NSCLC1_n)
encode NSCLC2, gen(NSCLC2_n)
encode NSCLC3, gen(NSCLC3_n)

foreach var of varlist NSCLC1_n NSCLC2_n NSCLC3_n {
    replace `var' = 0 if `var' == 1
    replace `var' = 1 if `var' == 2
    label define `var' 0 "keine Angabe" 1 "ja", replace
}
gen NSCLCZwischen = NSCLC1_n + NSCLC2_n + NSCLC3_n
gen NSCLCPath = 0
replace NSCLCPath = 1 if NSCLCZwischen >1

*Recoding status of BigcellCa
encode GrosszelligesCa1, gen(GrosszelligesCa1_n)
encode GrosszelligesCa2, gen(GrosszelligesCa2_n)
encode GrosszelligesCa3, gen(GrosszelligesCa3_n)

foreach var of varlist GrosszelligesCa1_n GrosszelligesCa2_n ///
GrosszelligesCa3_n {
    replace `var' = 0 if `var' == 1
    replace `var' = 1 if `var' == 2
    label define `var' 0 "keine Angabe" 1 "ja", replace
}
gen GrosszelligesCaZwischen = GrosszelligesCa1_n + GrosszelligesCa2_n ///
+ GrosszelligesCa3_n
gen GrosszelligesCaPath = 0
replace GrosszelligesCaPath = 1 if GrosszelligesCaZwischen >1

*Recoding status of AdenoaquamoessesCa
encode AdenoaquamoessesCa1, gen(AdenoaquamoessesCa1_n)
encode AdenoaquamoessesCa2, gen(AdenoaquamoessesCa2_n)
encode AdenoaquamoessesCa3, gen(AdenoaquamoessesCa3_n)

foreach var of varlist AdenoaquamoessesCa1_n AdenoaquamoessesCa2_n ///
AdenoaquamoessesCa3_n {
    replace `var' = 0 if `var' == 1
    replace `var' = 1 if `var' == 2
    label define `var' 0 "keine Angabe" 1 "ja", replace
}
gen AdenoaquamoessesCaZwischen = AdenoaquamoessesCa1_n +
AdenoaquamoessesCa2_n ///
+ AdenoaquamoessesCa3_n
gen AdenoaquamoessesCaPath = 0
replace AdenoaquamoessesCaPath = 1 if AdenoaquamoessesCaZwischen >1

```

*Recoding status of double tumor

encode Doppeltumor1, gen(Doppeltumor1_n)

encode Doppeltumor2, gen(Doppeltumor2_n)

encode Doppeltumor3, gen(Doppeltumor3_n)

foreach var of varlist Doppeltumor1_n Doppeltumor2_n Doppeltumor3_n {

 replace `var' = 0 if `var' == 1

 replace `var' = 1 if `var' == 2

 label define `var' 0 "keine Angabe" 1 "ja", replace

}

gen DoppeltumorZwischen = Doppeltumor1_n + Doppeltumor2_n + Doppeltumor3_n

gen DoppeltumorPath = 0

replace DoppeltumorPath = 1 if DoppeltumorZwischen >1

*Recoding status of other cancer

encode AnderesCa1, gen(AnderesCa1_n)

encode AnderesCa2, gen(AnderesCa2_n)

encode AnderesCa3, gen(AnderesCa3_n)

foreach var of varlist AnderesCa1_n AnderesCa2_n AnderesCa3_n {

 replace `var' = 0 if `var' == 1

 replace `var' = 1 if `var' == 2

 label define `var' 0 "keine Angabe" 1 "ja", replace

}

gen AnderesCaZwischen = AnderesCa1_n + AnderesCa2_n + AnderesCa3_n

gen AnderesCaPath = 0

replace AnderesCaPath = 1 if AnderesCaZwischen >1

*Recoding status of unknown cancer

encode Unklar1, gen(Unklar1_n)

encode Unklar2, gen(Unklar2_n)

encode Unklar3, gen(Unklar3_n)

foreach var of varlist Unklar1_n Unklar2_n Unklar3_n {

 replace `var' = 0 if `var' == 1

 replace `var' = 1 if `var' == 2

 label define `var' 0 "keine Angabe" 1 "ja", replace

}

gen UnklarZwischen = Unklar1_n + Unklar2_n + Unklar3_n

gen UnklarPath = 0

replace UnklarPath = 1 if UnklarZwischen >1

*Recoding status of too few slides

encode zuwenigSchnitte1, gen(zuwenigSchnitte1_n)

encode zuwenigSchnitte2, gen(zuwenigSchnitte2_n)

encode zuwenigSchnitte3, gen(zuwenigSchnitte3_n)

foreach var of varlist zuwenigSchnitte1_n zuwenigSchnitte2_n zuwenigSchnitte3_n {

 replace `var' = 0 if `var' == 1

 replace `var' = 1 if `var' == 2

 label define `var' 0 "keine Angabe" 1 "ja", replace

```

}
gen zuwenigSchnitteZwischen = zuwenigSchnitte1_n + zuwenigSchnitte2_n + ///
zuwenigSchnitte3_n
gen zuwenigSchnittePath = 0
replace zuwenigSchnittePath = 1 if zuwenigSchnitteZwischen >1

*Showing overlapping observations
gen TumorUneindeutig0 = 0
replace TumorUneindeutig0 = 1 if AdenoCaPath == 1
replace TumorUneindeutig0 = 2 if PlattenepithelCaPath == 1
replace TumorUneindeutig0 = 3 if KleinzelligesCaPath == 1
replace TumorUneindeutig0 = 4 if NSCLCPath == 1
replace TumorUneindeutig0 = 5 if GrosszelligesCaPath == 1
replace TumorUneindeutig0 = 6 if AdenoaquamoosesCaPath == 1
replace TumorUneindeutig0 = 7 if DoppeltumorPath == 1
replace TumorUneindeutig0 = 8 if UnklarPath == 1
replace TumorUneindeutig0 = 9 if zuwenigSchnittePath == 1
label define TumorUneindeutig0_lb 0 "kein Krebstod" 1 "Adeno-Ca" ///
2 "PlattenepithelCa" 3 "KleinzelligesCa" 4 "NSCLC" 5 "GroßzelligesCa" ///
6 "AdenosquamoosesCa" 7 "Doppeltumor" 8 "Unklar" 9 "zu wenig Schnitte"
label values TumorUneindeutig0 TumorUneindeutig0_lb

*Excluding overlapping observations
gen TumorUneindeutig = 0
replace TumorUneindeutig = 1 if AdenoCaPath + PlattenepithelCaPath ///
+ KleinzelligesCaPath + NSCLCPath + GrosszelligesCaPath ///
+ AdenoaquamoosesCaPath + DoppeltumorPath + AnderesCaPath ///
+ UnklarPath + zuwenigSchnittePath >1

*Generating unambiguous stats
*foreach var of varlist AdenoCaPath PlattenepithelCaPath KleinzelligesCaPath ///
*NSCLCPath GrosszelligesCaPath AdenoaquamoosesCaPath DoppeltumorPath ///
*AnderesCaPath UnklarPath zuwenigSchnittePath {
*   replace `var' = 0 if TumorUneindeutig == 1
*}

*Excluding useless variables
*drop AdenoCa1_n AdenoCa2_n AdenoCa3_n
*drop PlattenepithelCa1_n PlattenepithelCa2_n PlattenepithelCa3_n
*drop KleinzelligesCa1_n KleinzelligesCa2_n KleinzelligesCa3_n
drop NSCLC1_n NSCLC2_n NSCLC3_n
drop GrosszelligesCa1_n GrosszelligesCa2_n GrosszelligesCa3_n
drop AdenoaquamoosesCa1_n AdenoaquamoosesCa2_n AdenoaquamoosesCa3_n
drop Doppeltumor1_n Doppeltumor2_n Doppeltumor3_n
drop AnderesCa1_n AnderesCa2_n AnderesCa3_n
drop Unklar1_n Unklar2_n Unklar3_n
drop zuwenigSchnitte1_n zuwenigSchnitte2_n zuwenigSchnitte3_n

drop AdenoCaZwischen PlattenepithelCaZwischen KleinzelligesCaZwischen ///
NSCLCZwischen GrosszelligesCaZwischen AdenoaquamoosesCaZwischen ///

```

Doppeltumor Zwischen Anderes Ca Zwischen Unklar Zwischen
zu wenig Schnitte Zwischen

exit

*1.4 Arranging variables: tumor
do annewvar2

*File to analysing new variables: Silicosis

*Autor: Stefan Mielke

*-----

set more off

*Generating variable of tumortyp - all types, but only one value possible

gen Tumorstatus1 = 0

replace Tumorstatus1 = 1 if AdenoCaPath == 1

replace Tumorstatus1 = 2 if PlattenepithelCaPath == 1

replace Tumorstatus1 = 3 if KleinzelligesCaPath == 1

replace Tumorstatus1 = 4 if NSCLCPath == 1

replace Tumorstatus1 = 5 if GrosszelligesCaPath == 1

replace Tumorstatus1 = 6 if AdenoaquamoosesCaPath == 1

replace Tumorstatus1 = 7 if DoppeltumorPath == 1

replace Tumorstatus1 = 8 if UnklarPath == 1

replace Tumorstatus1 = 9 if zuwenigSchnittePath == 1

label define Tumorstatus1_lb 0 "Keine eindeutige Zuordnung" 1 "Adeno-Ca" ///

2 "PlattenepithelCa" 3 "KleinzelligesCa" 4 "NSCLC" 5 "GroßzelligesCa" ///

6 "AdenosquamoosesCa" 7 "Doppeltumor" 8 "Unklar" 9 "zu wenig Schnitte"

label values Tumorstatus1 Tumorstatus1_lb

*Generating variable of tumortyp - mean types

gen Tumorstatus2 = 0

replace Tumorstatus2 = 1 if AdenoCaPath == 1

replace Tumorstatus2 = 2 if PlattenepithelCaPath == 1

replace Tumorstatus2 = 3 if KleinzelligesCaPath == 1

label define Tumorstatus2_lb 0 "Kein/anderer/doppelter Krebs" ///

1 "Adeno-Ca" 2 "PlattenepithelCa" 3 "KleinzelligesCa"

label values Tumorstatus2 Tumorstatus2_lb

*Generating variable of tumortyp - cancer only,

gen Tumorstatus3 = 0

replace Tumorstatus3 = 1 if AdenoCaPath == 1

replace Tumorstatus3 = 2 if PlattenepithelCaPath == 1

replace Tumorstatus3 = 3 if KleinzelligesCaPath == 1

mvdecode Tumorstatus3, mv(0=.a)

label define Tumorstatus3_lb 1 "Adeno-Ca" 2 "PlattenepithelCa" ///

3 "KleinzelligesCa"

label values Tumorstatus3 Tumorstatus3_lb

drop AdenoCaPath PlattenepithelCaPath KleinzelligesCaPath NSCLCPath ///

GrosszelligesCaPath AdenoaquamoosesCaPath DoppeltumorPath UnklarPath ///

zuwenigSchnittePath AnderesCaPath

exit

*1.5 Excluding useless variables

drop Geschlecht Wismut todesdatum geburtsdatum

drop SilikoseJN1 SilikoseJN2 SilikoseJN3

drop SilinurLymphknoten1 SilinurLymphknoten2 SilinurLymphknoten3

drop AdenoCa1 PlattenepithelCa1 KleinzelligesCa1 NSCLC1 GrosszelligesCa1 ///

AdenoaquamoosesCa1 Doppeltumor1 AnderesCa1 Unklar1 zuwenigSchnitte1

drop AdenoCa2 PlattenepithelCa2 KleinzelligesCa2 NSCLC2 GrosszelligesCa2 ///

AdenoaquamoosesCa2 Doppeltumor2 AnderesCa2 Unklar2 zuwenigSchnitte2

drop AdenoCa3 PlattenepithelCa3 KleinzelligesCa3 NSCLC3 GrosszelligesCa3 ///

AdenoaquamoosesCa3 Doppeltumor3 AnderesCa3 Unklar3 zuwenigSchnitte3

*drop TumorUneindeutig TumorUneindeutig0

*drop La1 La2 Aa1 Aa2

*drop qastaub_beginn qastaub_ende arsen_beginn arsen_ende wlm_beginn

wlm_ende

*2. Reference pathology

*2.1 tumor related

drop if Tumorstatus1 == 0

drop if TumorUneindeutig == 1

drop if mi(Tumorstatus3)

*2.2 silicosis related

drop if mi(Silikosestatus1)

*gen Silikose_eindeutig = LK_SilikosePath + NoSilikosePath + SilikosePath

*drop if Silikose_eindeutig > 1

*3. Expositionparameter

*3.1 Drop Missings

drop if age < 15 | mi(age)

drop if mi(age)

drop if mi(QAStaub, qastaub_duration, tsle_qastaub)

drop if mi(WLM, wlm_duration, tsle_wlm)

drop if mi(Arsen, arsen_duration, tsle_arsen)

*3.2 Change negative expositions to 0

foreach var of varlist QAStaub qastaub_duration tsle_qastaub ///

WLM wlm_duration tsle_wlm Arsen arsen_duration tsle_arsen {

 replace `var' = 0 if `var' < 0

}

```

*4. Descriptive statistics
*4.1 Bar chart construction
*4.1.1 quartz
sum QASaub, detail
gen Quarzverteilung = 0
replace Quarzverteilung = 1 if QASaub > 8.84 & QASaub<= 16.8
replace Quarzverteilung = 2 if QASaub > 16.8 & QASaub<= 24.59
replace Quarzverteilung = 3 if QASaub > 24.59

label define Quarzverteilung_lb 0 "< 8.84" 1 "8.84-16.8" ///
2 "16.8-24.59" 3 "> 24.59"
label values Quarzverteilung Quarzverteilung_lb

tab Quarzverteilung

gen AdenoCa = 1 if Tumorstatus3 == 1
gen PlattenepithelCa = 1 if Tumorstatus3 == 2
gen KleinzelligesCa = 1 if Tumorstatus3 == 3

*graph bar (count) AdenoCa, over(Silikosestatus1, label(nolabel)) ///
*over(Quarzverteilung) ytitle(number) ytitle(, size(medium) margin(medium)) ///
*yscale(range(0 200)) ylabel(20 40 60 80 100 120 140 160 180 200) ///
*title(Observations with Adenocarcinoma)
*graph export Observations_AC.wmf, replace

*graph bar (count) PlattenepithelCa, over(Silikosestatus1, label(nolabel)) ///
*over(Quarzverteilung) ytitle(number) ytitle(, size(medium) margin(medium)) ///
*yscale(range(0 200)) ylabel(20 40 60 80 100 120 140 160 180 200) ///
*title(Observations with Squamous cell carcinoma)
*graph export Observations_SqCC.wmf, replace

*graph bar (count) KleinzelligesCa, over(Silikosestatus1, label(nolabel)) ///
*over(Quarzverteilung) ytitle(number) ytitle(, size(medium) margin(medium)) ///
*yscale(range(0 200)) ylabel(20 40 60 80 100 120 140 160 180 200) ///
*title(Observations with Small cell carcinoma)
*graph export Observations_SCLC.wmf, replace

*4.1.2 radon
sum WLM, detail
gen Radonverteilung = 0
replace Radonverteilung = 1 if WLM > 216 & WLM<= 715
replace Radonverteilung = 2 if WLM > 715 & WLM<= 1168
replace Radonverteilung = 3 if WLM > 1168

label define Radonverteilung_lb 0 "< 216" 1 "216-715" ///
2 "715-1168" 3 "> 1168"
label values Radonverteilung Radonverteilung_lb

tab Radonverteilung

*gen AdenoCa = 1 if Tumorstatus3 == 1

```

```

*gen PlattenepithelCa = 1 if Tumorstatus3 == 2
*gen KleinzelligesCa = 1 if Tumorstatus3 == 3

*graph bar (count) AdenoCa, over(Silikosestatus1, label(nolabel)) ///
*over(Quarzverteilung) ytitle(number) ytitle(, size(medium) margin(medium)) ///
*yscale(range(0 200)) ylabel(20 40 60 80 100 120 140 160 180 200) ///
*title(Observations with Adenocarcinoma)
*graph export Observations_AC.wmf, replace

*graph bar (count) PlattenepithelCa, over(Silikosestatus1, label(nolabel)) ///
*over(Quarzverteilung) ytitle(number) ytitle(, size(medium) margin(medium)) ///
*yscale(range(0 200)) ylabel(20 40 60 80 100 120 140 160 180 200) ///
*title(Observations with Squamous cell carcinoma)
*graph export Observations_SqCC.wmf, replace

*graph bar (count) KleinzelligesCa, over(Silikosestatus1, label(nolabel)) ///
*over(Quarzverteilung) ytitle(number) ytitle(, size(medium) margin(medium)) ///
*yscale(range(0 200)) ylabel(20 40 60 80 100 120 140 160 180 200) ///
*title(Observations with Small cell carcinoma)
*graph export Observations_SCLC.wmf, replace

*4.1.3 arsenic
sum Arsen, detail
gen Arsenverteilung = 0
replace Arsenverteilung = 1 if Arsen > 0 & Arsen<= 32
replace Arsenverteilung = 2 if Arsen > 32 & Arsen<= 148
replace Arsenverteilung = 3 if Arsen > 148

label define Arsenverteilung_lb 0 "0" 1 "0-32" ///
2 "32-148" 3 "> 148"
label values Arsenverteilung Arsenverteilung_lb

tab Arsenverteilung

*gen AdenoCa = 1 if Tumorstatus3 == 1
*gen PlattenepithelCa = 1 if Tumorstatus3 == 2
*gen KleinzelligesCa = 1 if Tumorstatus3 == 3

*graph bar (count) AdenoCa, over(Silikosestatus1, label(nolabel)) ///
*over(Quarzverteilung) ytitle(number) ytitle(, size(medium) margin(medium)) ///
*yscale(range(0 200)) ylabel(20 40 60 80 100 120 140 160 180 200) ///
*title(Observations with Adenocarcinoma)
*graph export Observations_AC.wmf, replace

*graph bar (count) PlattenepithelCa, over(Silikosestatus1, label(nolabel)) ///
*over(Quarzverteilung) ytitle(number) ytitle(, size(medium) margin(medium)) ///
*yscale(range(0 200)) ylabel(20 40 60 80 100 120 140 160 180 200) ///
*title(Observations with Squamous cell carcinoma)
*graph export Observations_SqCC.wmf, replace

*graph bar (count) KleinzelligesCa, over(Silikosestatus1, label(nolabel)) ///

```

```
*over(Quarzverteilung) ytitle(number) ytitle(, size(medium) margin(medium)) ///  
*yscale(range(0 200)) ylabel(20 40 60 80 100 120 140 160 180 200) ///  
*title(Observations with Small cell carcinoma)  
*graph export Observations_SCLC.wmf, replace
```

*4.2 Cohens kappa

*4.2.1 Tumor

```
gen KapPath1 = 0  
replace KapPath1 = 1 if AdenoCa1_n==1  
replace KapPath1 = 2 if PlattenepithelCa1_n==1  
replace KapPath1 = 3 if KleinzelligesCa1_n==1  
mvdecode KapPath1, mv(0=.)
```

```
gen KapPath2 = 0  
replace KapPath2 = 1 if AdenoCa2_n==1  
replace KapPath2 = 2 if PlattenepithelCa2_n==1  
replace KapPath2 = 3 if KleinzelligesCa2_n==1  
mvdecode KapPath2, mv(0=.)
```

```
gen KapPath3 = 0  
replace KapPath3 = 1 if AdenoCa3_n==1  
replace KapPath3 = 2 if PlattenepithelCa3_n==1  
replace KapPath3 = 3 if KleinzelligesCa3_n==1  
mvdecode KapPath3, mv(0=.)
```

```
*kapci KapPath1 KapPath2, reps(100)  
*kapci KapPath2 KapPath3, reps(100)  
*kapci KapPath1 KapPath3, reps(100)
```

*4.2.2 Silicosis

```
gen KapSiliPath1 = 0  
replace KapSiliPath1 = 1 if SilikoseJN1_n==1  
replace KapSiliPath1 = 2 if SilinurLymphknoten1_n==1  
replace KapSiliPath1 = 3 if NoSilikoseJN1_n==1  
mvdecode KapSiliPath1, mv(0=.)
```

```
gen KapSiliPath2 = 0  
replace KapSiliPath2 = 1 if SilikoseJN2_n==1  
replace KapSiliPath2 = 2 if SilinurLymphknoten2_n==1  
replace KapSiliPath2 = 3 if NoSilikoseJN2_n==1  
mvdecode KapSiliPath2, mv(0=.)
```

```
gen KapSiliPath3 = 0  
replace KapSiliPath3 = 1 if SilikoseJN3_n==1  
replace KapSiliPath3 = 2 if SilinurLymphknoten3_n==1  
replace KapSiliPath3 = 3 if NoSilikoseJN3_n==1  
mvdecode KapSiliPath3, mv(0=.)
```

```
*kapci KapSiliPath1 KapSiliPath2, reps(100)  
*kapci KapSiliPath2 KapSiliPath3, reps(100)  
*kapci KapSiliPath1 KapSiliPath3, reps(100)
```

*5. Exposition parameter

tab Silikosestatus1 Tumorstatus3

sum age, detail

sum age if Silikosestatus1 == 1, detail

sum age if Silikosestatus1 == 2, detail

sum age if Silikosestatus1 == 3, detail

sum age if Tumorstatus3 == 1, detail

sum age if Tumorstatus3 == 2, detail

sum age if Tumorstatus3 == 3, detail

sum age if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 1, detail

sum age if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 2, detail

sum age if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 3, detail

sum age if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 1, detail

sum age if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 2, detail

sum age if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 3, detail

sum age if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 1, detail

sum age if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 2, detail

sum age if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 3, detail

sum QASaub, detail

sum qastaub_duration, detail

sum tsle_qastaub, detail

sum QASaub if Silikosestatus1 == 1, detail

sum QASaub if Silikosestatus1 == 2, detail

sum QASaub if Silikosestatus1 == 3, detail

sum QASaub if Tumorstatus3 == 1, detail

sum QASaub if Tumorstatus3 == 2, detail

sum QASaub if Tumorstatus3 == 3, detail

sum qastaub_duration if Silikosestatus1 == 1, detail

sum qastaub_duration if Silikosestatus1 == 2, detail

sum qastaub_duration if Silikosestatus1 == 3, detail

sum qastaub_duration if Tumorstatus3 == 1, detail

sum qastaub_duration if Tumorstatus3 == 2, detail

sum qastaub_duration if Tumorstatus3 == 3, detail

sum tsle_qastaub if Silikosestatus1 == 1, detail

sum tsle_qastaub if Silikosestatus1 == 2, detail

sum tsle_qastaub if Silikosestatus1 == 3, detail

sum tsle_qastaub if Tumorstatus3 == 1, detail

sum tsle_qastaub if Tumorstatus3 == 2, detail

sum tsle_qastaub if Tumorstatus3 == 3, detail

sum QASaub if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 1, detail

sum QASaub if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 2, detail

sum QASaub if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 3, detail

sum qastaub_duration if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 1, detail

sum qastaub_duration if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 2, detail

sum qastaub_duration if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 3, detail

sum tsle_qastaub if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 1, detail

sum tsle_qastaub if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 2, detail

sum tsle_qastaub if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 3, detail

sum QASaub if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 1, detail
 sum QASaub if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 2, detail
 sum QASaub if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 3, detail
 sum qastaub_duration if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 1, detail
 sum qastaub_duration if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 2, detail
 sum qastaub_duration if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 3, detail
 sum tsle_qastaub if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 1, detail
 sum tsle_qastaub if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 2, detail
 sum tsle_qastaub if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 3, detail

sum QASaub if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 1, detail
 sum QASaub if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 2, detail
 sum QASaub if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 3, detail
 sum qastaub_duration if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 1, detail
 sum qastaub_duration if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 2, detail
 sum qastaub_duration if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 3, detail
 sum tsle_qastaub if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 1, detail
 sum tsle_qastaub if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 2, detail
 sum tsle_qastaub if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 3, detail

sum WLM, detail
 sum wlm_duration, detail
 sum tsle_wlm, detail
 sum WLM if Silikosestatus1 == 1, detail
 sum WLM if Silikosestatus1 == 2, detail
 sum WLM if Silikosestatus1 == 3, detail
 sum WLM if Tumorstatus3 == 1, detail
 sum WLM if Tumorstatus3 == 2, detail
 sum WLM if Tumorstatus3 == 3, detail
 sum wlm_duration if Silikosestatus1 == 1, detail
 sum wlm_duration if Silikosestatus1 == 2, detail
 sum wlm_duration if Silikosestatus1 == 3, detail
 sum wlm_duration if Tumorstatus3 == 1, detail
 sum wlm_duration if Tumorstatus3 == 2, detail
 sum wlm_duration if Tumorstatus3 == 3, detail
 sum tsle_wlm if Silikosestatus1 == 1, detail
 sum tsle_wlm if Silikosestatus1 == 2, detail
 sum tsle_wlm if Silikosestatus1 == 3, detail
 sum tsle_wlm if Tumorstatus3 == 1, detail
 sum tsle_wlm if Tumorstatus3 == 2, detail
 sum tsle_wlm if Tumorstatus3 == 3, detail

sum WLM if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 1, detail
 sum WLM if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 2, detail
 sum WLM if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 3, detail
 sum wlm_duration if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 1, detail
 sum wlm_duration if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 2, detail
 sum wlm_duration if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 3, detail
 sum tsle_wlm if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 1, detail
 sum tsle_wlm if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 2, detail
 sum tsle_wlm if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 3, detail

sum WLM if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 1, detail
 sum WLM if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 2, detail
 sum WLM if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 3, detail
 sum wlm_duration if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 1, detail
 sum wlm_duration if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 2, detail
 sum wlm_duration if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 3, detail
 sum tsle_wlm if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 1, detail
 sum tsle_wlm if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 2, detail
 sum tsle_wlm if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 3, detail

sum WLM if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 1, detail
 sum WLM if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 2, detail
 sum WLM if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 3, detail
 sum wlm_duration if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 1, detail
 sum wlm_duration if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 2, detail
 sum wlm_duration if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 3, detail
 sum tsle_wlm if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 1, detail
 sum tsle_wlm if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 2, detail
 sum tsle_wlm if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 3, detail

sum Arsen, detail
 sum arsen_duration, detail
 sum tsle_arsen, detail
 sum Arsen if Silikosestatus1 == 1, detail
 sum Arsen if Silikosestatus1 == 2, detail
 sum Arsen if Silikosestatus1 == 3, detail
 sum Arsen if Tumorstatus3 == 1, detail
 sum Arsen if Tumorstatus3 == 2, detail
 sum Arsen if Tumorstatus3 == 3, detail
 sum arsen_duration if Silikosestatus1 == 1, detail
 sum arsen_duration if Silikosestatus1 == 2, detail
 sum arsen_duration if Silikosestatus1 == 3, detail
 sum arsen_duration if Tumorstatus3 == 1, detail
 sum arsen_duration if Tumorstatus3 == 2, detail
 sum arsen_duration if Tumorstatus3 == 3, detail
 sum tsle_arsen if Silikosestatus1 == 1, detail
 sum tsle_arsen if Silikosestatus1 == 2, detail
 sum tsle_arsen if Silikosestatus1 == 3, detail
 sum tsle_arsen if Tumorstatus3 == 1, detail
 sum tsle_arsen if Tumorstatus3 == 2, detail
 sum tsle_arsen if Tumorstatus3 == 3, detail

sum Arsen if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 1, detail
 sum Arsen if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 2, detail
 sum Arsen if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 3, detail
 sum arsen_duration if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 1, detail
 sum arsen_duration if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 2, detail
 sum arsen_duration if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 3, detail
 sum tsle_arsen if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 1, detail
 sum tsle_arsen if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 2, detail
 sum tsle_arsen if Silikosestatus1 == 1 & Tumorstatus3 == 3, detail

sum Arsen if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 1, detail
sum Arsen if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 2, detail
sum Arsen if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 3, detail
sum arsen_duration if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 1, detail
sum arsen_duration if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 2, detail
sum arsen_duration if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 3, detail
sum tsle_arsen if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 1, detail
sum tsle_arsen if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 2, detail
sum tsle_arsen if Silikosestatus1 == 2 & Tumorstatus3 == 3, detail

sum Arsen if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 1, detail
sum Arsen if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 2, detail
sum Arsen if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 3, detail
sum arsen_duration if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 1, detail
sum arsen_duration if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 2, detail
sum arsen_duration if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 3, detail
sum tsle_arsen if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 1, detail
sum tsle_arsen if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 2, detail
sum tsle_arsen if Silikosestatus1 == 3 & Tumorstatus3 == 3, detail

*6. multinomial logistic regression model 1

*6.1 quartz

```
mlogit Tumorstatus3 i.Silikosestatus1 QASaub qastaub_duration tsle_qastaub ///  
WLM wlm_duration tsle_wlm Arsen arsen_duration tsle_arsen age, base (3)
```

*6.1.1 Squamouscell-Ca: Non-Silicotics Estimation

```
margins, at(QASaub=(0(5)65) Silikosestatus1=1 ///  
(median) age qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm ///  
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(2))  
marginsplot, xtitle(Kumulative Quarzexposition [mg/m3 x Jahr], size (medium)  
margin(medium)) ///  
xline (8.84 16.8 24.59 65.39) ///  
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///  
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))  
*title(Without Silicosis) ///  
*subtitle(Estimated Probability for SqLC with 95% CI)  
*graph export PlattenepithelCa_NoSilicotics_Quartz.wmf, replace
```

*6.1.2 Squamouscell-Ca: Lymphnode Silicotics Estimation

```
margins, at(QASaub=(0(5)65) Silikosestatus1=2 ///  
(median) age qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm ///  
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(2))  
marginsplot, xtitle(Kumulative Quarzexposition [mg/m3 x Jahr], size (medium)  
margin(medium)) ///  
xline (8.84 16.8 24.59 65.39) ///  
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///  
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))  
*title(With Lymphnode-Only Silicosis) ///  
*subtitle(Estimated Probability for SqLC with 95% CI)  
*graph export PlattenepithelCa_LKSilicotics_Quartz.wmf, replace
```

*6.1.3 Squamouscell-Ca: Silicotics Estimation

```
margins, at(QASaub=(0(5)65) Silikosestatus1=3 ///  
(median) age qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm ///  
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(2))  
marginsplot, xtitle(Kumulative Quarzexposition [mg/m3 x Jahr], size (medium)  
margin(medium)) ///  
xline (8.84 16.8 24.59 65.39) ///  
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///  
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))  
*title(With Lung Silicosis) ///  
*subtitle(Estimated Probability for SqLC with 95% CI)  
*graph export PlattenepithelCa_Silicotics_Quartz.wmf, replace
```

*6.2.1 SCLC: Non-Silicotics Estimation

```
margins, at(QASaub=(0(5)65) Silikosestatus1=1 ///  
(median) age qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm ///  
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(3))  
marginsplot, xtitle(Kumulative Quarzexposition [mg/m3 x Jahr], size (medium)  
margin(medium)) ///  
xline (8.84 16.8 24.59 65.39) ///
```

```

ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))
*title(Without Silicosis) ///
*subtitle(Estimated Probability for SCLC with 95% CI)
*graph export KleinzelligesCa_NoSilicotics_Quartz.wmf, replace

```

*6.2.2 SCLC: Lymphnode Silicotics Estimation

```

margins, at(QAStaub=(0(5)65) Silikosestatus1=2 ///
(median) age qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm ///
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(3))
marginsplot, xtitle(Kumulative Quarzexposition [mg/m³ x Jahr], size (medium)
margin(medium)) ///
xline (8.84 16.8 24.59 65.39) ///
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))
*title(With Lymphnode-Only Silicosis) ///
*subtitle(Estimated Probability for SCLC with 95% CI)
*graph export KleinzelligesCa_LKSilicotics_Quartz.wmf, replace

```

*6.2.3 SCLC: Silicotics Estimation

```

margins, at(QAStaub=(0(5)65) Silikosestatus1=3 ///
(median) age qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm ///
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(3))
marginsplot, xtitle(Kumulative Quarzexposition [mg/m³ x Jahr], size (medium)
margin(medium)) ///
xline (8.84 16.8 24.59 65.39) ///
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))
*title(With Lung Silicosis) ///
*subtitle(Estimated Probability for SCLC with 95% CI)
*graph export KleinzelligesCa_Silicotics_Quartz.wmf, replace

```

*6.3.1 Adeno-Ca: Non-Silicotics Estimation

```

margins, at(QAStaub=(0(5)65) Silikosestatus1=1 ///
(median) age qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm ///
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(1))
marginsplot, xtitle(Kumulative Quarzexposition [mg/m³ x Jahr], size (medium)
margin(medium)) ///
xline (8.84 16.8 24.59 65.39) ///
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))
*title(Without Silicosis) ///
*subtitle(Estimated Probability for AC with 95% CI)
*graph export AdenoCa_NoSilicotics_Quartz.wmf, replace

```

*6.3.2 Adeno-Ca: Lymphnode Silicotics Estimation

```

margins, at(QAStaub=(0(5)65) Silikosestatus1=2 ///
(median) age qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm ///
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(1))
marginsplot, xtitle(Kumulative Quarzexposition [mg/m³ x Jahr], size (medium)
margin(medium)) ///

```

```

xline (8.84 16.8 24.59 65.39) ///
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))
*title(With Lymphnode-Only Silicosis) ///
*subtitle(Estimated Probability for AC with 95% CI)
*graph export AdenoCa_LKSilicotics_Quartz.wmf, replace

```

*6.3.3 Adeno-Ca: Silicotics Estimation

```

margins, at(QAStaub=(0(5)65) Silikosestatus1=3 ///
(median) age qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm ///
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(1))
marginsplot, xtitle(Kumulative Quarzexposition [mg/m³ x Jahr], size (medium)
margin(medium)) ///
xline (8.84 16.8 24.59 65.39) ///
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))
*title(With Lung Silicosis) ///
*subtitle(Estimated Probability for AC with 95% CI)
*graph export AdenoCa_Silicotics_Quartz.wmf, replace

```

*7. Quartils - Quartz

*7.1.1 Squamouscell-Ca: Non-Silicotics Estimation

```

margins, at(QAStaub=(0 8.84 16.8 24.59 65.39) Silikosestatus1=1 ///
(median) age qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm ///
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(2))

```

*7.1.2 Squamouscell-Ca: Lymphnode Silicotics Estimation

```

margins, at(QAStaub=(0 8.84 16.8 24.59 65.39) Silikosestatus1=2 ///
(median) age qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm ///
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(2))

```

*7.1.3 Squamouscell-Ca: Silicotics Estimation

```

margins, at(QAStaub=(0 8.84 16.8 24.59 65.39) Silikosestatus1=3 ///
(median) age qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm ///
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(2))

```

*7.2.1 SCLC: Non-Silicotics Estimation

```

margins, at(QAStaub=(0 8.84 16.8 24.59 65.39) Silikosestatus1=1 ///
(median) age qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm ///
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(3))

```

*7.2.2 SCLC: Lymphnode Silicotics Estimation

```

margins, at(QAStaub=(0 8.84 16.8 24.59 65.39) Silikosestatus1=2 ///
(median) age qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm ///
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(3))

```

*7.2.3 SCLC: Silicotics Estimation

```

margins, at(QAStaub=(0 8.84 16.8 24.59 65.39) Silikosestatus1=3 ///
(median) age qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm ///
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(3))

```

*7.3.1 Adeno-Ca: Non-Silicotics Estimation

```
margins, at(QAStaub=(0 8.84 16.8 24.59 65.39) Silikosestatus1=1 ///  
(median) age qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm ///  
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(1))
```

*7.3.2 Adeno-Ca: Lymphnode Silicotics Estimation

```
margins, at(QAStaub=(0 8.84 16.8 24.59 65.39) Silikosestatus1=2 ///  
(median) age qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm ///  
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(1))
```

*7.3.3 Adeno-Ca: Silicotics Estimation

```
margins, at(QAStaub=(0 8.84 16.8 24.59 65.39) Silikosestatus1=3 ///  
(median) age qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm ///  
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(1))
```

*8. multinomial logistic regression model 2

*8.1 WLM

```
mlogit Tumorstatus3 i.Silikosestatus1 QASaub qastaub_duration tsle_qastaub ///  
WLM wlm_duration tsle_wlm Arsen arsen_duration tsle_arsen age, base (3)
```

*8.1.1 Squamouscell-Ca: Non-Silicotics Estimation

```
margins, at(WLM=(0(500)3500) Silikosestatus1=1 ///  
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub wlm_duration tsle_wlm ///  
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(2))  
marginsplot, xtitle(Kumulative Radonexposition [WLM], size (medium)  
margin(medium)) ///  
xline (216 715 1168 3182) ///  
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///  
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))  
*title(Without Silicosis) ///  
*subtitle(Estimated Probability for SqLC with 95% CI)  
*graph export PlattenepithelCa_NoSilicotics_WLM.wmf, replace
```

*8.1.2 Squamouscell-Ca: Lymphnode Silicotics Estimation

```
margins, at(WLM=(0(500)3500) Silikosestatus1=2 ///  
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub wlm_duration tsle_wlm ///  
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(2))  
marginsplot, xtitle(Kumulative Radonexposition [WLM], size (medium)  
margin(medium)) ///  
xline (216 715 1168 3182) ///  
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///  
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))  
*title(With Lymphnode-Only Silicosis) ///  
*subtitle(Estimated Probability for SqLC with 95% CI)  
*graph export PlattenepithelCa_LKSilicotics_WLM.wmf, replace
```

*8.1.3 Squamouscell-Ca: Silicotics Estimation

```
margins, at(WLM=(0(500)3500) Silikosestatus1=3 ///  
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub wlm_duration tsle_wlm ///  
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(2))  
marginsplot, xtitle(Kumulative Radonexposition [WLM], size (medium)  
margin(medium)) ///  
xline (216 715 1168 3182) ///  
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///  
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))  
*title(With Lung Silicosis) ///  
*subtitle(Estimated Probability for SqLC with 95% CI)  
*graph export PlattenepithelCa_Silicotics_WLM.wmf, replace
```

*8.2.1 SCLC: Non-Silicotics Estimation

```
margins, at(WLM=(0(500)3500) Silikosestatus1=1 ///  
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub wlm_duration tsle_wlm ///  
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(3))  
marginsplot, xtitle(Kumulative Radonexposition [WLM], size (medium)  
margin(medium)) ///  
xline (216 715 1168 3182) ///
```

```

ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))
*title(Without Silicosis) ///
*subtitle(Estimated Probability for SCLC with 95% CI)
*graph export KleinzelligesCa_NoSilicotics_WLM.wmf, replace

```

*8.2.2 SCLC: Lymphnode Silicotics Estimation

```

margins, at(WLM=(0(500)3500) Silikosestatus1=2) ///
(median) age QASTaub qastaub_duration tsle_qastaub wlm_duration tsle_wlm ///
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(3))
marginsplot, xtitle(Kumulative Radonexposition [WLM], size (medium)
margin(medium)) ///
xline (216 715 1168 3182) ///
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))
*title(With Lymphnode-Only Silicosis) ///
*subtitle(Estimated Probability for SCLC with 95% CI)
*graph export KleinzelligesCa_LKSilicotics_WLM.wmf, replace

```

*8.2.3 SCLC: Silicotics Estimation

```

margins, at(WLM=(0(500)3500) Silikosestatus1=3) ///
(median) age QASTaub qastaub_duration tsle_qastaub wlm_duration tsle_wlm ///
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(3))
marginsplot, xtitle(Kumulative Radonexposition [WLM], size (medium)
margin(medium)) ///
xline (216 715 1168 3182) ///
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))
*title(With Lung Silicosis) ///
*subtitle(Estimated Probability for SCLC with 95% CI)
*graph export KleinzelligesCa_Silicotics_WLM.wmf, replace

```

*8.3.1 Adeno-Ca: Non-Silicotics Estimation

```

margins, at(WLM=(0(500)3500) Silikosestatus1=1) ///
(median) age QASTaub qastaub_duration tsle_qastaub wlm_duration tsle_wlm ///
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(1))
marginsplot, xtitle(Kumulative Radonexposition [WLM], size (medium)
margin(medium)) ///
xline (216 715 1168 3182) ///
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))
*title(Without Silicosis) ///
*subtitle(Estimated Probability for AC with 95% CI)
*graph export AdenoCa_NoSilicotics_WLM.wmf, replace

```

*8.3.2 Adeno-Ca: Lymphnode Silicotics Estimation

```

margins, at(WLM=(0(500)3500) Silikosestatus1=2) ///
(median) age QASTaub qastaub_duration tsle_qastaub wlm_duration tsle_wlm ///
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(1))
marginsplot, xtitle(Kumulative Radonexposition [WLM], size (medium)
margin(medium)) ///

```



```
xline (216 715 1168 3182) ///
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))
*title(With Lymphnode-Only Silicosis) ///
*subtitle(Estimated Probability for AC with 95% CI)
*graph export AdenoCa_LKSilicotics_WLM.wmf, replace
```

*8.3.3 Adeno-Ca: Silicotics Estimation

```
margins, at(WLM=(0(500)3500) Silikosestatus1=3 ///
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub wlm_duration tsle_wlm ///
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(1))
marginsplot, xtitle(Kumulative Radonexposition [WLM], size (medium)
margin(medium)) ///
xline (216 715 1168 3182) ///
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))
*title(With Lung Silicosis) ///
*subtitle(Estimated Probability for AC with 95% CI)
*graph export AdenoCa_Silicotics_WLM.wmf, replace
```

*9. Quartils - WLM

*9.1.1 Squamouscell-Ca: Non-Silicotics Estimation

```
margins, at(WLM=(216 715 1168 3182) Silikosestatus1=1 ///
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub wlm_duration tsle_wlm ///
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(2))
```

*9.1.2 Squamouscell-Ca: Lymphnode Silicotics Estimation

```
margins, at(WLM=(216 715 1168 3182) Silikosestatus1=2 ///
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub wlm_duration tsle_wlm ///
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(2))
```

*9.1.3 Squamouscell-Ca: Silicotics Estimation

```
margins, at(WLM=(216 715 1168 3182) Silikosestatus1=3 ///
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub wlm_duration tsle_wlm ///
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(2))
```

*9.2.1 SCLC: Non-Silicotics Estimation

```
margins, at(WLM=(216 715 1168 3182) Silikosestatus1=1 ///
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub wlm_duration tsle_wlm ///
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(3))
```

*9.2.2 SCLC: Lymphnode Silicotics Estimation

```
margins, at(WLM=(216 715 1168 3182) Silikosestatus1=2 ///
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub wlm_duration tsle_wlm ///
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(3))
```

*9.2.3 SCLC: Silicotics Estimation

```
margins, at(WLM=(216 715 1168 3182) Silikosestatus1=3 ///
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub wlm_duration tsle_wlm ///
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(3))
```

*9.3.1 Adeno-Ca: Non-Silicotics Estimation

```
margins, at(WLM=(216 715 1168 3182) Silikosestatus1=1 ///  
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub wlm_duration tsle_wlm ///  
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(1))
```

*9.3.2 Adeno-Ca: Lymphnode Silicotics Estimation

```
margins, at(WLM=(216 715 1168 3182) Silikosestatus1=2 ///  
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub wlm_duration tsle_wlm ///  
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(1))
```

*9.3.3 Adeno-Ca: Silicotics Estimation

```
margins, at(WLM=(216 715 1168 3182) Silikosestatus1=3 ///  
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub wlm_duration tsle_wlm ///  
Arsen tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(1))
```

*10. multinomial logistic regression model 3

*10.1 arsenic

```
mlogit Tumorstatus3 i.Silikosestatus1 QASaub qastaub_duration tsle_qastaub ///  
WLM wlm_duration tsle_wlm Arsen arsen_duration tsle_arsen age, base (3)
```

*10.1.1 Squamouscell-Ca: Non-Silicotics Estimation

```
margins, at(Arsen=(0(100)1100) Silikosestatus1=1 ///  
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm  
///  
tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(2))  
marginsplot, xtitle(Kumulative Arsenexposition [ $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$ ], size (medium)  
margin(medium)) ///  
xline (0 32 148 1086) ///  
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///  
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))  
*title(Without Silicosis) ///  
*subtitle(Estimated Probability for SqLC with 95% CI)  
*graph export PlattenepithelCa_NoSilicotics_Arsen.wmf, replace
```

*10.1.2 Squamouscell-Ca: Lymphnode Silicotics Estimation

```
margins, at(Arsen=(0(100)1100) Silikosestatus1=2 ///  
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm  
///  
tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(2))  
marginsplot, xtitle(Kumulative Arsenexposition [ $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$ ], size (medium)  
margin(medium)) ///  
xline (0 32 148 1086) ///  
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///  
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))  
*title(With Lymphnode-Only Silicosis) ///  
*subtitle(Estimated Probability for SqLC with 95% CI)  
*graph export PlattenepithelCa_LKSilicotics_Arsen.wmf, replace
```

*10.1.3 Squamouscell-Ca: Silicotics Estimation

```
margins, at(Arsen=(0(100)1100) Silikosestatus1=3 ///  
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm  
///  
tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(2))  
marginsplot, xtitle(Kumulative Arsenexposition [ $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$ ], size (medium)  
margin(medium)) ///  
xline (0 32 148 1086) ///  
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///  
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))  
*title(With Lung Silicosis) ///  
*subtitle(Estimated Probability for SqLC with 95% CI)  
*graph export PlattenepithelCa_Silicotics_Arsen.wmf, replace
```

*10.2.1 SCLC: Non-Silicotics Estimation

```
margins, at(Arsen=(0(100)1100) Silikosestatus1=1 ///  
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm  
///
```

```

tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(3))
marginsplot, xtitle(Kumulative Arsenexposition [ $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$ ], size (medium)
margin(medium)) ///
xline (0 32 148 1086) ///
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))
*title(Without Silicosis) ///
*subtitle(Estimated Probability for SCLC with 95% CI)
*graph export KleinzelligesCa_NoSilicotics_Arsen.wmf, replace

*10.2.2 SCLC: Lymphnode Silicotics Estimation
margins, at(Arsen=(0(100)1100) Silikosestatus1=2 ///
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm
///
tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(3))
marginsplot, xtitle(Kumulative Arsenexposition [ $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$ ], size (medium)
margin(medium)) ///
xline (0 32 148 1086) ///
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))
*title(With Lymphnode-Only Silicosis) ///
*subtitle(Estimated Probability for SCLC with 95% CI)
*graph export KleinzelligesCa_LKSilicotics_Arsen.wmf, replace

*10.2.3 SCLC: Silicotics Estimation
margins, at(Arsen=(0(100)1100) Silikosestatus1=3 ///
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm
///
tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(3))
marginsplot, xtitle(Kumulative Arsenexposition [ $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$ ], size (medium)
margin(medium)) ///
xline (0 32 148 1086) ///
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))
*title(With Lung Silicosis) ///
*subtitle(Estimated Probability for SCLC with 95% CI)
*graph export KleinzelligesCa_Silicotics_Arsen.wmf, replace

*10.3.1 Adeno-Ca: Non-Silicotics Estimation
margins, at(Arsen=(0(100)1100) Silikosestatus1=1 ///
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm
///
tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(1))
marginsplot, xtitle(Kumulative Arsenexposition [ $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$ ], size (medium)
margin(medium)) ///
xline (0 32 148 1086) ///
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))
*title(Without Silicosis) ///
*subtitle(Estimated Probability for AC with 95% CI)
*graph export AdenoCa_NoSilicotics_Arsen.wmf, replace

```

```

*10.3.2 Adeno-Ca: Lymphnode Silicotics Estimation
margins, at(Arsen=(0(100)1100) Silikosestatus1=2 ///
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm
///
tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(1))
marginsplot, xtitle(Kumulative Arsenexposition [ $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$ ], size (medium)
margin(medium)) ///
xline (0 32 148 1086) ///
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))
*title(With Lymphnode-Only Silicosis) ///
*subtitle(Estimated Probability for AC with 95% CI)
*graph export AdenoCa_LKSilicotics_Arsen.wmf, replace

```

```

*10.3.3 Adeno-Ca: Silicotics Estimation
margins, at(Arsen=(0(100)1100) Silikosestatus1=3 ///
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm
///
tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(1))
marginsplot, xtitle(Kumulative Arsenexposition [ $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahr}$ ], size (medium)
margin(medium)) ///
xline (0 32 148 1086) ///
ytitle (Relativer Anteil, size (vlarge) margin(small)) ylabel(0.0(0.1)0.7) ///
plotopts(msymbol(none) lwidth(thick)) ciopts(recast(rconnected) msymbol(none))
*title(With Lung Silicosis) ///
*subtitle(Estimated Probability for AC with 95% CI)
*graph export AdenoCa_Silicotics_Arsen.wmf, replace

```

*11. Quartils - arsenic

```

*11.1.1 Squamouscell-Ca: Non-Silicotics Estimation
margins, at(Arsen=(0 32 148 1086) Silikosestatus1=1 ///
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm
///
tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(2))

```

```

*11.1.2 Squamouscell-Ca: Lymphnode Silicotics Estimation
margins, at(Arsen=(0 32 148 1086) Silikosestatus1=2 ///
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm
///
tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(2))

```

```

*11.1.3 Squamouscell-Ca: Silicotics Estimation
margins, at(Arsen=(0 32 148 1086) Silikosestatus1=3 ///
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm
///
tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(2))

```

```

*11.2.1 SCLC: Non-Silicotics Estimation
margins, at(Arsen=(0 32 148 1086) Silikosestatus1=1 ///

```

```
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm
///
tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(3))
```

*11.2.2 SCLC: Lymphnode Silicotics Estimation

```
margins, at(Arsen=(0 32 148 1086) Silikosestatus1=2 ///
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm
///
tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(3))
```

*11.2.3 SCLC: Silicotics Estimation

```
margins, at(Arsen=(0 32 148 1086) Silikosestatus1=3 ///
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm
///
tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(3))
```

*11.3.1 Adeno-Ca: Non-Silicotics Estimation

```
margins, at(Arsen=(0 32 148 1086) Silikosestatus1=1 ///
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm
///
tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(1))
```

*11.3.2 Adeno-Ca: Lymphnode Silicotics Estimation

```
margins, at(Arsen=(0 32 148 1086) Silikosestatus1=2 ///
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm
///
tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(1))
```

*11.3.3 Adeno-Ca: Silicotics Estimation

```
margins, at(Arsen=(0 32 148 1086) Silikosestatus1=3 ///
(median) age QASaub qastaub_duration tsle_qastaub WLM wlm_duration tsle_wlm
///
tsle_arsen arsen_duration) predict(outcome(1))
```

*12. Smoker

```
gen Raucherstatus = 0
replace Raucherstatus = 1 if RaucherJN == 0
replace Raucherstatus = 2 if RaucherJN == 1
mvdecode Raucherstatus, mv (0=.)
label define Raucherstatus_lb 1 "nein" 2 "ja", replace
label value Raucherstatus Raucherstatus_lb
```

```
tab Raucherstatus Tumorstatus3
tab Raucherstatus Silikosestatus1
```

*13. No arsenic exposition

```
gen keinarsen=0
replace keinarsen=1 if Arsen > 0
tab keinarsen
```